

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON N° 502

La
Radiothérapie hypophysaire
dans le
diabète sucré

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 24 Février 1939

par

S. N. RODSZTEJN

Né le 29 Décembre 1914 à Varsovie (Pologne)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

253, Rue Vendôme
LYON

—
1939

La
Radiothérapie hypophysaire
dans le
diabète sucré



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552413_0040

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON N° 502

La
Radiothérapie hypophysaire
dans le
diabète sucré

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 24 Février 1939

par

S. N. RODSZTEJN

Né le 29 Décembre 1914 à Varsovie (Pologne)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
253, Rue Vendôme
LYON

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ.,
PIC, CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER
COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements		PATEL.
Clinique ophtalmologique		BÉRARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LÉPINE (J.).
Clinique Oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique urologique		COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT.
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		X...
Hygiène		ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie		Etienne MARTIN.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGRÉGÉS

R. UNIMM	MM.	MM.	MM.
BIBLIOTHEQUE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
LEIBERNEIM	MORENAS	P. RAVAUT	BERTRAND
	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
	SEDAILLIAN	DELORE	
	CREYSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, Président ; PONTHUS, Assesseur ; DECHAUME, CROIZAT, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Qui me laissa si vaillamment partir
loin d'elle et dont l'abnégation fut
admirable.

ET A MON PÈRE

Dont la vie de volonté et de persé-
vérance est pour moi un noble
exemple.

Je dédie ce modeste travail, bien
faible témoignage de mon amour
filial et de ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

ET A MON BEAU-FRÈRE

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
profonde affection.

A CEUX QUE J'AIME

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SAVY

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous apprécions hautement d'avoir pu, pendant nos années d'études, suivre ses cliniques si instructives et si méthodiques. Par la merveilleuse clarté de son enseignement et de ses œuvres, par son grand esprit de pénétration, doublé d'une très haute culture, il restera pour nous le symbole vivant de la pensée française.

A Monsieur le Professeur PONTIUS

Professeur de Physique biologique,
Radiologie et Physiothérapie

Qu'il nous permette de lui exprimer
toute notre gratitude pour l'inté-
rêt qu'il a pris à ce travail et pour
les conseils qu'il a bien voulu nous
prodiguer.

A Monsieur le Professeur Agrégé DECHAUME

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant d'être
notre Juge.

A Monsieur le Professeur Agrégé CROIZAT

Médecin des Hôpitaux

Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour les marques
d'intérêt et de sympathie qu'il
nous a toujours témoignées.

A Monsieur RIONDET

Interne des Hôpitaux

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DES FACULTÉS
DE LYON ET DE MONTPELLIER

« A dire vrai, ces opinions, les unes aussi bien que les autres, sont d'une fragilité extrême. L'intérêt qu'on trouve à les examiner est qu'elles donnent à réfléchir en attendant qu'un jour peut-être elles éclairent. »

Charles NICOLLE,
dans « Destin des maladies
infectieuses ».

INTRODUCTION

Très différente des autres glandes endocrines et par sa constitution et par ses fonctions, négligée jusqu'à ces dernières années par les physiologistes et presque inconnue des pathologistes qui ne savaient d'elle que son rôle dans l'acromégalie découverte par P. Marie dès 1886, l'hypophyse est devenu dernièrement un « organe à la mode ». Le nombre des travaux, de jour en jour croissant qui s'y attachent, constitue la meilleure preuve du rôle considérable qu'on est amené à faire jouer à cette minuscule glande en pathologie humaine. Loin de vouloir faire une étude complète du rôle de l'hypophyse dans le déterminisme des différents troubles du métabolisme, nous tâcherons, dans la première partie de notre travail, de mettre en évidence le rôle joué par l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré.

Dans la thèse de son élève (Najman) en 1937, le Professeur J. Baumel, a pu encore défendre la conception de son père, exprimée en 1881, que le diabète sucré est toujours d'origine pancréatique quelle que soit la forme clinique, et cependant de jour en jour des nouvelles acquisitions sont venues restreindre le rôle, jusque-là exclusif, dévolu au pancréas.

En effet, depuis les travaux de Cushing, Houssay, Anselmino et Hoffman, Képinov, Roussy et Mosinger, R. Collin, etc..., on a dû définitivement abandonner la conception d'un diabète toujours fondé sur les troubles du pancréas, et peu à peu y substituer une conception plus large, une sortie de maladie pluriglandulaire convergeant sur les îlots de Langerhans.

D'autre part, les nombreuses observations relatant les rapports et les connexions entre les diverses glandes et la coexistence du syndrome endocrinien complexe ont incité les expérimentateurs à approfondir l'étude si passionnante de la physio-pathologie de ces organes.

Grâce à ces recherches élégantes et ingénieuses, nous pouvons actuellement non seulement affirmer la corrélation intime des diverses glandes endocrines entre elles, mais aussi insister sur leur dépendance vis-à-vis d'un système central où l'hypophyse d'une part, les noyaux de l'infundibulo-tuber d'autre part se juxtaposent dans une collaboration étroite pour commander à toute la vie végétative de l'organisme.

A la lumière de ces connaissances, les hypothèses ont surgi tendant à substituer à la théorie pancréatique ou pluriglandulaire du diabète, une pathogénie hypophysaire, tenant compte de cette suzeraineté de l'hypo-

physe commandant à un système complexe de conjonction ou mieux encore, à un système compensateur mixte des stimulants.

Nous allons donc, après une étude sommaire des diverses hormones hypophysaires connues, retenir spécialement celles qui s'attachent à la fonction glyco-régulatrice, et après avoir pénétré dans le mécanisme le plus intime de cette fonction, envisager d'un point de vue plus général, le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides.

L'étude de l'insulino-résistance, dont l'existence même fut un sujet de controverses assez vives tant en France qu'à l'étranger, nous retiendra dans le deuxième chapitre. Nous y confronterons les différentes hypothèses qui ont eu cours, pour insister comme précédemment sur le rôle de l'hypophyse dans cette modalité de diabète sucré.

Puis la notion de l'insulino-résistance étant retenue, nous décrirons son comportement en face de la radiothérapie hypophysaire, pour finir par un recueil d'observations des diabètes insulino-résistants traités par la roentgenothérapie, et en dégagerons pour conclure les véritables indications de cette méthode qui a fourni tant de résultats dans cette modalité de diabète considéré jusqu'à présent comme incurable.

Et si, comme écrivait Calmette quelques mois avant sa mort, « il n'existe pas de bonheur plus grand que celui qu'on ressent lorsqu'on a la certitude que, par son travail personnel, on est parvenu à réaliser quelques progrès qui doit sauver des vies humaines », nous devons dire pour éviter toute équivoque, que si notre

travail doit présenter quelque utilité par sa mise au point d'une question controversée où chaque jour apporte des données nouvelles et souvent contradictoires des notions apprises la veille, nous le devons avant tout à notre Maître, le Professeur Agrégé Croizat.

En nous confiant l'idée de cette thèse et en nous guidant de ses conseils, il nous a donné le goût du travail et de la recherche.

Qu'il nous soit donc permis ici, avant d'entreprendre cette étude, de lui exprimer notre reconnaissance pour la confiance qu'il a eue en nous. Nous tâcherons d'en être digne.

L'ÉVOLUTION DES IDÉES SUR LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE FONCTIONNEMENT ENDOCRINIEN

L'histoire purement scientifique de l'hypophyse peut être divisée en quatre périodes :

I Période hypophysaire pure :

Quoique plusieurs auteurs, et déjà Galien et Vésale parlaient de l'hypophyse longtemps avant le XIX^e siècle et émettaient à son sujet des hypothèses plutôt philosophiques que scientifiques (Descartes y place le siège de l'âme), il faut arriver à cette époque pour voir des hommes comme Liégeois et Brown-Séquard reconnaître à l'hypophyse le rôle d'une glande à sécrétion interne.

Depuis, nombre d'auteurs se sont attachés à l'étude de cette glande « suspendue ».

Marinesco, en 1891, parvient le premier à hypophysectomiser des animaux et les conserver en vie. Il a donné son essor à l'expérimentation qui s'est exercée sur des animaux de différentes espèces. Vastale et Sac-

chi (1892), Gley et Caselli (1900), Paulesco (1907), Biedl (1909), pour ne citer que quelques-uns, décrivent leurs résultats souvent contradictoires.

En 1910, Harvey Cushing reprend et complète ces travaux. Il en résulte de l'**ablation** totale de l'hypophyse entraîne une cachexie avec arrêt de la croissance, polyurie, atrophie des organes génitaux, disparition du cycle œstral chez la femelle, signes de sénilité précoce et parfois adiposité.

La mort n'est pas fatale.

Ces signes disparaissent d'ailleurs si l'on fait à ces animaux des **injections d'extrait** de cette glande, méthode inaugurée par Oliver et Schaffer en 1895 et qui fut appelée à rendre d'immenses services, vu les difficultés de l'expérimentation sur l'hypophyse et surtout la presque impossibilité d'extirpation élective d'une de ses parties avec intégrité absolue des autres. D'autre part, grâce à des injections d'extraits des différents lobes constituant cette glande, on a pu petit à petit localiser ses hormones et dissocier au point de vue pharmacodynamique la part qui revient à ses composants.

C'est ainsi qu'on a vu que le lobe antérieur a une action sur la croissance et sur l'appareil génital ; les hormones du lobe postérieur ont un effet sur le métabolisme de l'eau, sur les fonctions mélanophoriques, sur les fibres musculaires lisses et sur la tension artérielle.

Mais le manque de frontières histologiques précises entre les trois parties de l'hypophyse fait que l'activité des extraits des deux lobes n'a pas été absolument spécifique, et explique les nombreuses discussions et des

résultats contradictoires obtenus par les différents expérimentateurs.

Pour n'en citer qu'un exemple : le centre régulateur du métabolisme des hydrates de carbone que Cushing a décrit dans la posthypophyse en 1919, a vu sa localisation déplacée en avant à la suite des travaux de l'école argentine.

Actuellement encore Goetsch, Clark, Achard, Ribot, Zunz et La Barre soutiennent l'opinion de Cushing, comme nous le verrons plus loin.

2^o La période tubérienne

commence par les travaux de Aschner et de Camus et Roussy en 1912. Ces auteurs prétendent que tous les troubles décrits précédemment ne sont nullement dus à l'atteinte hypophysaire, mais résultent d'une blessure de l'hypothalamus faite au cours de l'opération. A l'appui de cette thèse, ils apportent des arguments expérimentaux. Ces arguments semblent être confirmés plus tard par Le Grand qui, en cherchant à obtenir chez le lapin une glycosurie tardive et prolongée, réalise des lésions strictement localisées au noyau paraventriculaire du tuber cinereum. Le fait même que dans l'acromégalie le diabète n'apparaît pas au début de la maladie mais seulement plusieurs années après, prouve d'après eux, qu'il résulte de la compression exercée sur les centres nerveux immédiatement sous-jacents, par la tumeur ayant acquis un certain volume. Mais comme l'a fait remarquer justement Cushing, la nature histologique de la tumeur est plus importante à considérer que

sa taille. Il existe, dit-il, des tumeurs plus volumineuses que celles qu'on rencontre chez les acromégales et plus aptes à comprimer le cerveau, qui pourtant ne s'accompagnent pas de glycosurie.

Les horizons s'élargissent. Houssay même, qui avait été au début un chaud partisan des idées de Camus et Roussy, arrive à cette conclusion que l'hypophyse intervient sûrement par sa sécrétion hormonale, mais qu'on doit également faire une part aux troubles des centres diencephaliques.

En effet, les lésions tubériennes chez le crapaud empêchent le développement du diabète s'il est ensuite pancréatectomisé. Mais si chez le chien présentant des lésions tubériennes, on enlève le pancréas et on implante ensuite l'hypophyse, le diabète intervient.

Devant ces théories séparatistes et qui comptent, il faut l'avouer, toutes deux des arguments sérieux à leur actif, la Société de Neurologie adopte en 1935 des conclusions éclectiques, conciliatrices, et on arrive ainsi à la conception d'une

3° Synergie fonctionnelle hypophyso-tubérienne.

Cette région anatomique imprégnée des hormones hypophysaires joue dans l'organisme un rôle capital. Les hormones provenant de l'hypophyse influencent par le processus neurocrine les noyaux végétatifs infundibulaires. Il y a donc déversement des produits de sécrétion hypophysaire, dans les formations nerveuses sus-jacentes à la glande.

Il est d'autant plus aisé d'admettre ce mode d'action que les recherches de Popa faites en collaboration avec Miss Fielding et G.-W. Harris ont mis en évidence des vaisseaux porte-hypophysaires et ont démontré que le sang circule dans ces vaisseaux de bas en haut, c'est-à-dire de l'hypophyse vers l'hypothalamus. D'ailleurs d'autres expériences ont permis d'établir que tout le drainage du système hypophyso-hypothalamus qui intéresse à la fois le sang, la colloïde, les liquides et les cellules se fait dans la direction ascendante, c'est-à-dire de l'hypophyse vers l'hypothalamus.

Une lésion de l'hypophyse peut donc troubler le fonctionnement de ces centres en leur envoyant une quantité anormale d'hormones.

D'autre part ces centres hypothalamiques influencent la sécrétion des hormones hypophysaires par leurs fibres nerveuses efférentes. L'hypophyse agit donc par neurocrinie sur ses propres centres excito-sécrétoires et assure ainsi sa propre régulation (Roussy et Mosinger). Par son fonctionnement sécrétoire, cette glande excite ou inhibe ses propres centres régulateurs, d'où ralentissement ou stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire.

L'excrétion intraventriculaire de la colloïde hypophysaire (hydrencéphalocrinie de R. Collin) permet entre autre de comprendre l'action de la ponction lombaire sur certaines formes de diabète. Il existe en effet, sous l'épithélium épendymaire du troisième ventricule un réseau sensitif-végétatif en rapport avec les centres nerveux sous-jacents, décrits par Roussy et Mosinger. On peut donc concevoir que les modifications physico-

chimiques du liquide céphalo-rachidien retentissent sur le fonctionnement hypophysaire.

Il faut aussi rappeler que ces mêmes auteurs ont vu dans les premiers jours qui suivent l'extirpation du ganglion cervical supérieur une grosse hypersécrétion hypophysaire, accompagnée d'une excrétion très intense de colloïde hypophysaire intrahypothalamique et intraventriculaire (hyperneurocrinie expérimentale). Par conséquent les facteurs agissant sur le fonctionnement hypophysaire retentissent en même temps sur l'hypothalamus en y appelant des modifications extrêmement importantes, et nous pouvons dire en définitive que le système hypophyso-diencéphalique (hypophyso-tubérien) forme un tout dont il est difficile de dissocier les éléments.

4^o Période du complexe endocrinien.

Actuellement, étant donné que dans le système endocrinien le fonctionnement déficient d'une glande retentit fatalement sur les autres dans un délai variable, fonction du tonus des stimulines, il semble qu'il faut abandonner l'idée d'un système hypophyso-diencéphalique indépendant et tout puissant dans la régulation du milieu intérieur.

Ne serait-il pas plus logique d'admettre que le système endocrinien par ses corrélations intimes et interactions démontrées histologiquement, est responsable en entier du fonctionnement d'une glande séparée?

Il est entendu que physiologiquement l'hypophyse par ses hormones thyroïdienne, gonadotrope, surrénalo-

trope, pancréatope, diabétogène, glycogénolytique, exerce un effet de régulation sur les autres glandes endocrines. Mais il est non moins certain que l'ablation ou l'atteinte des autres glandes endocrines peut provoquer des perturbations dans la structure et le fonctionnement de l'hypophyse.

C'est ainsi que l'ablation du corps thyroïde provoque une hypertrophie de l'hypophyse (Rogowitch, Thaon, Rousselot, etc...). De même en clinique humaine, on constate de l'hypertrophie et des signes d'hyperactivité de l'hypophyse chez les malades présentant des syndromes hyperthyroïdiens (Berberich, Langhans, Aschoff, etc...).

La castration augmente le volume de l'hypophyse (Fichera (1905), Marrossini, Kolde, Evans, Trautmann, etc...) et y fait apparaître des cellules de castration, éléments volumineux, légèrement basophiles, très vascularisés, avec un noyau excentrique. L'injection de folliculine fait disparaître ces cellules.

L'hypophyse des chiens surrénalectomisés unilatéralement montre une forte réaction éosinophile.

Donc, pour abréger cette énumération, on peut constater que l'ablation de chaque glande endocrine produit une perturbation évidente dans la cytologie hypophysaire, ce qui marque l'hyperfonctionnement de cette glande. Inversement, toute augmentation de sécrétion d'une endocrine détermine une diminution de sécrétion de la stimuline hypophysaire correspondante, d'où la loi de l'équilibre endocrino-hypophysaire (Rivoire).

Une foule d'observations cliniques confirme cette idée.

Ainsi, pour ne citer que quelques exemples pris au hasard dans une liste déjà longue des cas semblables : Th. Alajouanine, H. Stévenin, R. Thurel et M. Gaultier, présentent une acromégale de 12 ans, chez qui successivement on a vu apparaître un diabète sucré avec polyurie de plus de 5 litres, une glycosurie de 30-40 grammes par litre, une maladie de Basedow avec tout son cortège symptomatique, une obésité avec hypertrichose, etc...

Warembourg et Dhalluin mettent en évidence un dysfonctionnement originel de neuro-hypophyse dans la genèse d'une maladie de Basedow associée au Diabète sucré, Diabète insipide, Dysépinéphrie et insuffisance ovarienne.

Dans ces cas l'atteinte initiale de l'hypophyse a eu une répercussion en cascades sur les autres glandes endocrines.

A l'heure actuelle, on ne peut se livrer à l'étude d'une glande séparée mais il faut considérer l'ensemble du système endocrinien. Or, dans ce concert endocrinien le rôle capital, celui du poste de commande, est attribué à l'hypophyse ; mais, nous insistons sur ce point, l'hypophyse, tout en dirigeant à distance les autres glandes endocrines, subit le contre-coup de leur état d'hypo ou d'hyper-sécrétion. Il en résulte que si toutes les glandes endocrines peuvent présenter des perturbations dont l'origine est à chercher dans l'hypophyse, celle-ci à son tour accusera des déviations fonctionnel-

les ayant leur point de départ dans la sécrétion d'autres glandes.

En partant de ces considérations, l'on arrive à la conclusion que des affections comme la maladie de Basedow, la maladie de Cushing, l'acromégalie, etc..., ne sont pas en réalité mono, mais pluriglandulaires, l'hypophyse elle-même y participant. Pourtant si, comme dit le Professeur Scherechevski dans son rapport aux Journées Médicales de Paris (juin 1937), nous leur conservons le nom de maladie de Basedow, d'Addisson, acromégalie, myxœdème, etc..., c'est uniquement parce que nous voulons souligner l'importance de l'organe primitivement frappé dans la chaîne des glandes intéressées. On arrive à conclure ainsi que les affections pluriglandulaires peuvent relever d'une lésion primitive de l'hypophyse et se comprendre comme de véritables syndromes hypophysaires.

HYPOPHYSE ET LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Ayant ainsi situé la question, reste à voir quel est le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des sucres. On peut considérer la région hypophysaire comme un des relais de l'appareil glyco-régulateur, relai dont l'atteinte peut se manifester par des troubles métaboliques ; ceux-ci peuvent rester isolés, ou au contraire être associés aux autres troubles du fonctionnement endocrinien, chose facile à comprendre si l'on considère le diabète comme une maladie pluriglandulaire où l'hypophyse joue son rôle.

D'ailleurs, l'étude des actions antagonistes des diverses glandes endocrines dans le système glyco-régulateur, a permis depuis un certain temps déjà de classer schématiquement les glandes en deux groupes : d'un côté le pancréas avec son action hypoglycémiante ; de l'autre, l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales, présentant par leur sécrétion une action hyperglycémiante.

Nous verrons par la suite comment on peut concevoir le rôle exact de l'hypophyse dans le système glyco-

régulateur ; pour l'instant nous allons par des preuves cliniques et expérimentales démontrer que, si actuellement on attribue à l'hypophyse un rôle important, c'est que cette notion est fondée sur des faits irréfutables.

Preuves cliniques.

La coexistence du diabète avec des syndromes hypophysaires n'est pas rare. Dans l'**acromégalie** sa fréquence fut observée par Pierre Marie dans une proportion de 50 %. Les statistiques ultérieures diminuent ce chiffre. C'est ainsi que Borchardt ne parle que de 35 %, Cushing et Davidoff admettent une fréquence de 25 %. Cette diminution progressive du chiffre n'a rien d'anormal. Le diabète étant d'une apparition tardive au cours de l'acromégalie, « à mesure qu'on la connaissait mieux, dit le Professeur Rathery, on la diagnostiquait à un stade plus précoce » et on s'explique ainsi la différence entre les statistiques anciennes et modernes. Le syndrome diabétique se rencontre aussi chez les malades porteurs d'adénomes acidophiles. Dans tous les cas on y retrouve les signes cliniques du diabète, polyurie, polydypsie et polyphagie ; les autres métabolismes (calciques, phosphatés, azotés), sont le plus souvent normaux. En l'absence même du diabète on constate le plus souvent chez les acromégales des modifications du métabolisme des sucres qu'on peut mettre en évidence par les différentes épreuves : hyperglycémie provoquée (Labbé, Cushing), glycosurie provoquée (Strumpell). Ce diabète acromégalique est en général bien toléré, l'amaigrissement et la consomp-

tion y font exception. L'insuline paraît agir d'habitude, bien que c'est dans cette variété de diabète qu'on décrit le plus grand nombre de cas d'insulino-résistance absolue (Falta, Uhlich) ou relative (Marcel Labbé, Escalier et Gilbert Dreyfus). Il est caractérisé surtout par son évolution par poussées successives coïncidant avec les vagues d'hyperpituitarisme décrites par Cushing. Ceci explique les quelques cas, rares il est vrai, de guérison spontanée (cas de Roger, Oddo et Mattei). Il est probable aussi qu'on doit attacher à cette notion d'hyperpituitarisme paroxystique l'apparition fréquente des glycosuries chez les **femmes enceintes** (11,8 % d'après Reichenstein) et ceci d'autant plus que Erdheim et Stumme ont démontré l'accroissement de l'antéhypophyse au cours de la grossesse. Les expériences de Mares Cahane semblent confirmer cette hypothèse. Le diabète se voit aussi dans le gigantisme, et ceci n'a rien de surprenant étant donné que le gigantisme n'est qu'une acromégalie des sujets jeunes, à épiphyses non soudées.

Il existe aussi, bien que dans des proportions très réduites dans le diabète insipide (2 % environ d'après les frères Mayo), auquel il succède parfois, comme chez le malade de Duvoir, Pollet et Calhin.

A cette exception près (le diabète insipide étant considéré comme fonction d'hypopituitarisme), nous pouvons dire que la glycosurie accompagne en général des manifestations d'hyperpituitarisme et coïncide exceptionnellement avec un symptôme d'hypofonctionnement hypophysaire. (Ex. syndrome adiposo-génital, dû lui aussi à un hypopituitarisme.)

Au point de vue thérapeutique, la glycosurie est influencée par l'hypophysectomie (Cushing et Davidoff) et par l'irradiation hypophysaire (Langeron, Desplats et autres).

Preuves expérimentales.

L'extirpation de l'hypophyse augmente la tolérance aux hydrates de carbone. Ce fait est connu depuis 1910 à la suite des expériences de Goetsch, Cushing et Jacobson. Elle produit même une glycosurie partielle, passagère (Aschner, Cushing) chez le crapaud. Mais on doit à Houssay et ses collaborateurs (Magenta, Bissotti, Rietti, Foglia, di Benedetto) les connaissances sur le rôle exact de l'hypophysectomie dans le métabolisme glucidique. Ils ont constaté d'abord que l'ablation de l'hypophyse sensibilise l'animal à l'action de l'insuline, ce qui a été contrôlé par Geiling et Britton, Campbell et Ishikawa, qui ont vu que pour produire un coma hypoglycémique chez les chiens hypophysectomisés, il suffit de leur injecter 1/15^e de la dose d'insuline employée avant l'opération. Le même effet se produit aussi après l'ablation du lobe antérieur.

Amené ainsi à étudier le diabète hypophysaire, Houssay a choisi au début comme animal d'expérience, le crapaud, *Bufo arenarum*, chez lequel l'opération est relativement facile. Il constate alors que l'hypophysectomie ou même l'ablation du lobe antérieur produit :

1° Une diminution de la glycémie et baisse du glycogène hépatique ;

2° Une diminution de l'hyperglycémie adrénalinique et de la glycosurie phloridzique ;

3° Une sensibilité particulière à l'insuline.

Il a vérifié ces faits par une étude très détaillée sur d'autres animaux, serpents, poissons, chiens, auxquels il enlevait l'hypophyse et le pancréas, et arrive finalement à cette conclusion qu'il existe un antagonisme direct entre ces deux glandes.

C'est ainsi qu'une pancréatectomie, qui produit une forte glycosurie et tous les signes du diabète expérimental, est sans action chez l'animal hypophysectomisé au préalable. Et l'implantation du lobe antérieur de l'hypophyse chez les animaux hypophysectomisés et dépancratés fait apparaître le diabète qui présente la même intensité que chez l'animal à hypophyse intacte.

Presque simultanément, par une technique tout à fait différente Léon Képinov, S. Petit-Dutaillis et M. Guillaumie, arrivent à des conclusions analogues. Les expériences de **transfusion directe carotido-jugulaire de sang** de chien diabétique à un chien réactif de glycémie normale leur a permis de mettre en évidence dans le sang du chien dépancraté un facteur hyperglycémiant. Pour déterminer sa nature, ils ont étudié l'action de l'insuline sur ce facteur et prouvent que le pouvoir hyperglycémiant du chien diabétique n'est pas dû à l'absence de l'insuline ; celle-ci, si elle est capable de ramener la glycémie à un taux normal, ne fait pourtant pas disparaître ce pouvoir hyperglycémiant du sang.

L'insuline agit donc sur l'utilisation du glucose, « mais

n'agit pas directement sur la cause de l'hyperglycémie ».

D'où vient ce facteur hyperglycémiant ?

Les recherches de transfusion avec des chiens dépancréatés et hypophysectomisés prouvent l'absence de ce facteur chez les chiens à hypophyse extirpée. Par contre deux injections intraveineuses d'extraits hypophysaires à ce chien sans pancréas et sans hypophyse, font réapparaître le pouvoir hyperglycémiant du sang de ce chien (Képinov).

Il faut dire que la connaissance des effets des **injections d'extraits hypophysaires** est déjà ancienne : Borchardt chez le lapin, avec l'extrait total ; Goetsch, Miller et Lewis avec l'extrait du lobe antérieur, ont vu une augmentation de la glycémie.

Claude et Baudouin ont vu, en 1912, que chez l'homme présentant une hyperglycémie légère passagère, par ingestion ou injection du sucre, celle-ci devenait plus intense, avec passage du sucre dans les urines à la suite des injections d'extraits antéhypophysaires.

Houssay, Biasotti et Rietti (1932) démontrent que l'injection des extraits alcalins du lobe antérieur produit chez le chien les mêmes symptômes que l'ablation du pancréas (hyperglycémie, glycosurie, acétonurie). Ce diabète serait même caractérisé par sa résistance à l'insuline. Enfin l'hypoglycémie insuliniennne ne se produit pas si l'on injecte en même temps les extraits hypophysaires (Voegtlin, Olmstead et Logan, Falta et Hôgler, Burn).

QUEL EST LE MÉCANISME D'ACTION DE L'HORMONE HYPOPHYSAIRE ?

Si tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à l'hypophyse un facteur hyperglycémiant, il n'en est pas de même en ce qui concerne son mécanisme d'action.

R. Collin, avec ses collaborateurs, en étudiant l'action de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines et la chronologie des réponses de ces dernières, constatent que l'hypophyse répond immédiatement et cette réponse se traduit par l'excrétion et la sécrétion de la colloïde. Mais étant donné qu'on connaît l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline, il arrive à conclure que l'insuline par son action sur la médullo-surrénale amène l'apparition de l'adrénaline qui fait mobiliser le glycogène hépatique, et agit en même temps sur l'hypophyse. Il croit donc à l'existence **du stade surrénalinique**.

Képinov modifie un peu ce point de vue. D'après lui « l'effet hyperglycémiant de l'hormone hypophysaire n'est pas dû à cette hormone seule, mais résulte plutôt d'une synergie de deux hormones ; l'hormone hypophysaire et l'adrénaline ».

Dans cette association, l'effet hyperglycémiant appartiendrait à l'adrénaline, l'hormone hypophysaire aurait pour effet de sensibiliser l'organisme à l'action de l'adrénaline, « et rendrait hyperglycémiantes des doses de cette hormone qui normalement ne le sont pas ».

Telle n'est pas l'opinion de l'école argentine.

Houssay, Biasotti et Rietti ont réussi à mettre en évidence que **l'action diabétogène du lobe antérieur** que nous étudierons avec détail plus loin, peut être observée en privant l'organisme de toutes les glandes : pancréas, hypophyse, glande thyroïde, ovaires, testicules, nerfs splanchniques, chaînes lombaires du sympathique et même des surrénales. Les surrénales ne sont donc pas nécessaires pour maintenir son action hyperglycémiant chez les chiens ou pour la produire chez le crapaud. La surrénalectomie ne diminue pas l'hyperglycémie chez les animaux sans pancréas, à condition qu'on réduise au minimum le choc opératoire. Et ils ont conclu que l'hormone hyperglycémiant agit directement et que le seul organe nécessaire pour son fonctionnement était le foie (Campos, Curutchet et Lanan).

QUELLES SONT LES SUBSTANCES ACTIVES DE L'HYPOPHYSE ?

Tout ce que nous avons dit jusqu'à présent permet de comprendre qu'il existe dans l'hypophyse et notamment dans son lobe antérieur une hormone qui s'oppose par son action à celle de l'insuline.

Mais il ne faut pas croire qu'elle est la seule à agir sur le métabolisme des glucides ; afin d'exposer clairement quel est le rôle et l'importance réciproque de l'hypophyse et du pancréas dans la régulation et le

métabolisme des sucres, nous allons étudier successivement les trois hormones glucidiques de l'hypophyse :

L'hormone diabétogène (hyperglycémiante) ;

La pancréato-stimuline (hypoglycémiante) ;

L'hormone glycogénolytique ;

en mentionnant aussi l'hormone acétonémiante en partie responsable peut-être de l'apparition des corps acétoniques au cours du diabète.

Hormone diabétogène

Son étude sera courte. C'est le principe hyperglycémiant dont nous avons parlé jusqu'à présent et dont la connaissance est surtout due aux travaux de Houssay et Képinov.

Elle est encore appelée « hormone contra-insulaire », terme très explicite en ce qui concerne ses propriétés hyperglycémiantes, mais inexacte, il nous semble, si l'on considère le rôle de l'insuline comparativement plus restreint que celui de cette hormone dans le métabolisme.

Son injection réalise le syndrome diabétique expérimental superposable à celui de la pancréatectomie et s'en distinguant pourtant par son insulino-résistance, d'autant plus marquée que la dose du lobe antérieur est plus forte. Elle est sécrétée par le lobe antérieur, mais passe comme la plupart des hormones dans le lobe postérieur où sa présence a été reconnue en premier lieu (Cushing et Davidoff). Impossible à déceler dans le sang de l'animal hypophysectomisé, elle est d'origine

hypophysaire, bien que certaines glandes endocrines en contiennent en quantité variable.

Propriétés physico-chimiques. — Elle est soluble dans l'eau et alcool à 60°, insoluble dans l'éther, alcool pur et l'acétone. D'une molécule volumineuse, elle ne traverse pas le filtre. Est absorbée par le talc.

D'une action diamétralement opposée à celle de l'insuline, elle semble être la seule cause du diabète des acromégaliques, dû probablement à sa sécrétion exagérée.

Au surplus, l'insulino-résistance de cette forme du diabète l'apparente encore davantage au diabète expérimental par injection ou implantation du lobe antérieur.

La pancréato-stimuline

Mise en évidence par Anselmino et Hoffman, son existence fut déjà entrevue par Max Aron dès 1930. Cet auteur s'est aperçu que les injections des extraits hypophysaires à des cobayes jeunes, avant la formation définitive des îlots de Langerhans, favorisent l'évolution précoce de ces derniers, mais absorbé par l'étude de sa thyro-stimuline qui produit elle-même cet effet, il lui attribua cette propriété sans penser à une pancréato-stimuline spécifique.

Trois ans après, Anselmino et Hoffman publièrent dans le « *Klinische Wochenschrift* », les résultats de leurs recherches. Opérant sur le rat, ils ont constaté qu'à l'état normal dans la queue du pancréas le nombre des îlots de Langerhans ne dépasse pas deux par champ. Faciles à examiner, enveloppés par une gaine

conjonctive, ils tranchent par leur contenu avec le restant de la glande. Or, il suffit d'injecter des extraits hypophysaires bruts, correspondant à 20 milligrammes du lobe antérieur, pour que trente-six heures après, des modifications appréciables de ces îlots apparaissent.

L'autopsie pratiquée après trois injections quotidiennes de la même dose d'extrait, montre une hypertrophie et une hyperplasie des îlots, avec présence des îlots néoformés, disparition de la gaine conjonctive et prédominance des cellules β acidophiles sur les cellules α basophiles. En somme, l'aspect d'un pancréas endocrine en hyperactivité.

Ces modifications ne peuvent pas être attribuées à la thyro-stimuline, puisque même en l'absence de la thyroïde le phénomène peut être reproduit. Il existe d'ailleurs un moyen de s'en débarrasser sans thyroïdecomie, c'est l'ultra-filtration. Celle-ci, faite dans un milieu à pH = 5,3 (on l'obtient par adjonction de 20 cc. d'une solution centinormale d'acétate de soude à 100 cc. du filtrat, obtenu d'une solution de poudre du lobe antérieur dans de l'eau distillée) à travers une membrane de collodion, arrête la plupart des hormones hypophysaires connues, la thyro-stimuline comprise. La seule hormone qui passe à travers le filtre dans ces conditions, est la cortico-stimuline qui est pourtant plus thermostable, ce qui permet de la différencier de la pancréato-stimuline.

Propriétés physico-chimiques. — Soluble dans l'eau et l'alcool à 50° elle est, comme toutes les hormones hypophysaires, insoluble dans l'alcool pur et l'acétone. Mais à l'encontre des autres, elle est ultra-filtrable, et

c'est grâce à ce caractère qu'elle a pu être individualisée.

Très fragile, elle est complètement détruite par le chauffage à 60° pendant une demi-heure ; n'est pas absorbée par le talc ni le charbon animal, — autres caractères distinctifs de l'hormone diabétogène.

Son action physiologique se traduit par une hyperplasie indiscutable des îlots de Langerhans, ce qui logiquement devrait amener une hypoglycémie. Mais la coexistence dans les extraits hypophysaires bruts de l'hormone hyperglycémiante, d'action contraire, explique qu'elle est restée longtemps méconnue et que cliniquement au moins, l'antagonisme entre ces deux substances prévaut au bénéfice de l'hormone de Hous-say.

Chose à souligner, l'action de la pancréato-stimuline ne peut être mise en évidence que chez les animaux porteurs d'un pancréas ; après son ablation, l'injection de cette hormone, même à des doses très fortes, n'amène ni hypoglycémie à jeun, ni de diminution de la glycémie.

Il s'agit donc d'une action sur le pancréas endocrine, d'une exagération dans le sens d'hyperinsulinisme.

D'ailleurs Cushing a déjà signalé que les animaux hypophysectomisés voyaient leur pancréas s'atrophier et Houssay et Foglia confirmèrent ces faits en 1936, en constatant que le pancréas des chiens en état de diabète hypophysaire produit moins d'insuline que le pancréas normal, car si on le greffe au cou d'un chien diabétique-pancréatique, il fait baisser ou non son

hyperglycémie, mais sans atteindre la glycémie normale.

D'autre part, les relations réciproques entre le pancréas et la pancréato-stimuline sont si étroites que l'ablation d'une partie de pancréas fait apparaître des néoformations insulaires dans la partie glandulaire qui reste, probablement comme réponse à une hypersécrétion secondaire de pancréato-stimuline, ce qui semble encore confirmer la loi d'équilibre endocrino-hypophysaire de Rivoire. Des modifications sont même à noter au niveau de l'hypophyse qui est en suractivité (Binet, Vernes et Messimy).

Hormone glycogénolytique

Etudiée également par Anselmino et Hoffman, elle manifeste sa présence dans le sang après un repas riche en hydrates de carbone, et a comme effet l'abaissement considérable de la teneur du foie en glycogène. Elle n'existe pas à jeun ni après absorption des protides. La mobilisation du glycogène hépatique ne produit pas d'hyperglycémie comme on aurait pu le croire ; il s'agit donc d'une action nouvelle, inconnue jusqu'à présent, et dont la connaissance peut modifier complètement notre opinion sur les causes du diabète. Différente de l'insuline par l'horaire de l'apparition (elle atteint son maximum quatre heures après le repas glucidique) et de l'adrénaline, qui n'apparaît nullement dans le sang après l'injection du sucre ; elle est autonome.

Elle ressemble à toutes les hormones hypophysaires par ses propriétés vis-à-vis des absorbants ; est **ultra-filtrable**, ce qui l'apparente à la pancréato-stimuline, dont elle se distingue par une plus grande thermostabilité. Elle résiste à une courte ébullition. Est d'origine hypophysaire parce qu'elle disparaît du sang des sujets ayant subi une hypophysectomie.

Voilà les principes agissant sur le métabolisme des sucres. Il faut y ajouter encore l'**hormone acétonémiante** également d'origine hypophysaire qui apparaît dans le sang après ingestion des lipides et dont le rythme sécrétoire rappelle d'une façon frappante celui de l'hormone glycogénolytique et qui serait peut-être responsable de l'apparition des corps cétoniques au cours du diabète.

PATHOGÉNIE (PHYSIO-PATHOLOGIE) DU DIABÈTE

Quelle est alors la pathogénie du diabète ?

Lorsqu'on examine attentivement les résultats de ces investigations physiologiques sur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone, on se rend bien compte qu'il est encore trop tôt pour répondre d'une façon définitive à cette question.

Une chose peut cependant être affirmée dès maintenant. L'insuline, dont l'action bienfaisante est incon-

testable dans la plupart des cas, n'agit que comme une hormone de substitution et sa carence n'est pas le facteur étiologique unique de ces modifications du métabolisme hydrocarboné. Nous avons bien vu, d'après les recherches de Houssay et de son école, que l'ablation simultanée de l'hypophyse et du pancréas empêche l'apparition du diabète ; pas de glycosurie, l'hyperglycémie, si elle existe, est minime et parfois même fait place à l'hypoglycémie à jeun, pas d'acidose, etc...

Et, fait paradoxal, le quotient respiratoire s'élève après l'ingestion des sucres, ce qui prouverait d'une façon absolue qu'il y a combustion des glucides et qu'on ne peut parler des troubles d'utilisation comme il est classique de le dire. D'autant plus que les récentes études de Cahn et Houget (1936), sur les étapes chimiques successives de l'utilisation des sucres dans les muscles des chiens diabétiques, prouvent que toutes ces étapes sont identiques à celles observées chez l'animal normal. L'animal diabétique peut donc brûler le glucose d'une façon normale et suffisante pour ses dépenses caloriques et énergétiques.

L'insuline ne serait alors qu'une hormone hypoglycémiante dont l'organisme pourrait parfaitement se passer à condition qu'il n'y ait pas dans le sang d'hormones hypophysaires, puisque, comme nous l'avons vu, l'implantation, ou l'injection même des extraits du lobe antérieur suffit pour faire réapparaître le diabète chez les animaux privés de ces deux glandes. Le rôle direct dans le métabolisme du sucre serait dû à l'hypophyse qui agirait principalement par l'hormone diabétogène.

L'action de cette dernière serait primitive et prin-

cipale dans tous les cas de diabète hypophysaire, secondaire dans les diabètes pancréatiques, par stimulation hormonale de l'hypophyse et sécrétion exagérée.

Il existe même d'après Rivoire des cas opposés ; des syndromes d'hypoglycémie, dus justement à une hyposécrétion de l'hormone contre-insuline, comme les hypoglycémies observées dans la cachexie de Simmonds et l'adénome chromophile du lobe antérieur.

Cahane, en se basant sur l'existence dans l'hypophyse de deux hormones antagonistes : l'hormone diabétogène de Houssay et la pancréato-stimuline d'Anselmino et Hoffman, propose de considérer la régulation du métabolisme des sucres comme tout à fait analogue à la fonction respiratoire qui est excitée par le taux de bioxyde de carbone dans le sang. Ainsi la glande pituitaire pourrait maintenir le métabolisme des glucides à un niveau optimum pour les tissus grâce à ces deux hormones, quand le taux tombe, intervient l'hormone diabétogène, et quand survient une hyperglycémie, alors l'hormone d'Anselmino et Hoffman intervient. Mais cette théorie aurait contre elle le fait que la pancréatostimuline ne serait douée que d'une faible action. L'ablation de l'hypophyse ne produit qu'une atrophie peu marquée du pancréas, et dans ce cas on n'a jamais vu d'hyperglycémie, comme on devrait s'y attendre, mais bien au contraire de l'hypoglycémie.

Pourtant, d'après Rivoire « il est très probable que certaines formes d'hypoglycémie spontanée sans adénome pancréatique soient liées à une hypersécrétion hypophysaire de pancréato-stimuline ». Wilder a décrit

une affection qu'il a nommée : hypoglycémie spontanée hypophysaire, dans laquelle coexistent une hyperplasie pancréatique diffuse et des signes de suractivité hypophysaire, et qui répond vraisemblablement à cette étiologie. On peut lui rapprocher le cas de Lloyd où il y avait coexistence d'un adénome hypophysaire avec une hyperplasie insulaire du pancréas endocrine.

Nous ne contestons pas ces faits. Tout ceci peut à la rigueur se défendre pour expliquer le fonctionnement normal où l'action de ces deux hormones serait de corriger les petites déviations physiologiques dans un sens ou dans l'autre (et encore est-il démontré que la pancréato-stimuline puisse exercer son action d'une façon assez rapide pour pouvoir se déclancher maintes fois dans la journée ?), comment d'autre part faire intervenir l'hormone d'Anselmino et Hoffman dans le diabète par pancréatectomie alors qu'elle n'agit que par l'intermédiaire du pancréas et qu'introduite dans l'organisme d'un chien dépancraté elle est chez lui absolument sans action.

Cet équilibre hormonal entre la pancréato-stimuline et l'hormone diabétogène apparaît à la lumière des faits précédents assez problématique.

Quel est dans ce cas le *primum-movens* des modifications du métabolisme des hydrates de carbone ?

Après la découverte de l'hormone glycogénolytique on a proposé une autre hypothèse pour expliquer le diabète.

L'hormone glycogénolytique qui ne se décèle chez l'homme normal qu'après ingestion des glucides fut pourtant constatée sept fois sur huit dans le sang des

diabétiques aussi bien **à jeun** qu'après un repas sucré, parfois en quantité très importante. D'autre part tout en diminuant la teneur du glycogène hépatique, cette hormone ne fait nullement augmenter la glycémie ; pas de transformation de glycogène en sucre (glucose).

Où va donc cet excès de glycogène ?

« Il est probable que la diminution du glycogène hépatique est due au contraire, à une exagération de la mise en réserve des glucides par le foie qui, sous l'influence de l'hormone hypophysaire, dépasse le stade de glycogène pour aboutir à la formation d'un composé plus stable, moins facilement utilisable que le glycogène : composé d'ailleurs encore inconnu, mais qui peut être un lipide », chose d'autant plus vraisemblable qu'il existe chez les diabétiques un état d'hormonémie hypophysaire décelable même à jeun aussi pour l'hormone acétonémiant, ce qui serait dans ce cas peut-être une réaction hypophysaire à l'hyperlipémie permanente fréquente chez ces malades.

Il y aurait donc, chez les diabétiques, excès de transformations des sucres en ce composé hypothétique, plus stable que le glycogène. « Et cela nous conduit à penser que dans le diabète (spontané ou expérimental) le trouble du métabolisme glucidique ne réside pas dans une incapacité de l'organisme à oxyder le glycogène par suite de l'insuffisance d'une hormone de combustion, l'insuline, mais plutôt à une insuffisance de la quantité du glycogène hépatique, et sans doute aussi musculaire, **utilisable**, par suite d'une fixation excessive du glucose, d'une transformation anormalement rapide du glycogène en composés non métabolisables.

Cette inversion du métabolisme glucidique serait due évidemment à la sécrétion excessive de l'hormone glycogénolytique par l'hypophyse, secondaire elle-même à l'hyperglycémie, de telle sorte qu'en dernière analyse, **il apparaîtrait que la véritable cause du diabète serait l'hyperglycémie.**

Dans cette hypothèse, l'insuline ne serait qu'une hormone hypoglycémiant, dénuée d'action directe sur le métabolisme glucidique et n'améliorerait le diabète qu'en diminuant l'hyperglycémie, et en ralentissant ainsi la sécrétion de l'hormone glycogénolytique et le catabolisme des hydrates de carbone. Quant à l'hyperglycémie, elle pourrait s'observer dans toute perturbation de l'équilibre du système régulateur de la glycémie ; soit par insuffisance du système hypoglycémiant (insuffisance pancréatique) soit par hypertonie du système hyperglycémiant (hypersécrétion hypophysaire d'hormone contre-insulaire, hyperépiphrie, hyperthyroïdie). » Ainsi s'exprime Rivoire.

Cette hypothèse très séduisante renferme probablement une part de vérité, mais sans l'adopter définitivement, nous laissons le débat ouvert sur les causes directes du diabète avec l'espoir de voir cette question bientôt résolue.

Multiplés, on le voit, sont les théories proposées pour expliquer l'intervention hypophysaire dans la genèse du diabète sucré.

Sans doute le rôle des différentes hormones, qu'on a cherché à isoler, n'est-il pas encore nettement délimité et leur action sur bien des points obscure, en sorte qu'il paraît prématuré d'apporter un schéma pathogé-

nique accordant à chaque substance hormonale une destination trop précise dans le déclenchement du diabète.

Néanmoins, il faut reconnaître que la conception pathogénique actuelle du diabète qui attribue le trouble glyco-régulateur à une insuffisance de la sécrétion interne du pancréas est loin de tout expliquer ; elle ne révèle pas en effet la cause directe, responsable de ces modifications de la sécrétion pancréatique. Peut-être l'hypophyse y a-t-elle sa part ? L'insuline n'est-elle pas qu'une thérapeutique symptomatique ? L'intervention d'un facteur hypophysaire n'ouvre-t-elle pas la voie à de nombreux essais thérapeutiques, qu'ont fait entrevoir les données pathogéniques exposées plus haut ?

Il est indiscutable que l'hypophysectomie a pu dans un cas de diabète grave donner à Chabanier, Puech, Lobo-Onell et Lelu des résultats très satisfaisants.

Mais cette opération, même entre des mains expertes, n'est pas sans péril, elle comporte pour l'avenir du malade des troubles métaboliques et endocriniens multiples, auxquels sans doute on peut pallier partiellement par l'opothérapie hypophysaire.

Toutes ces considérations s'opposent à sa mise en pratique. La radiothérapie hypophysaire, incontestablement moins dangereuse, est appelée à rendre d'importants services. Les résultats très encourageants obtenus jusqu'ici plaident en sa faveur.

L'idée de Hutton, « guérir le diabète par irradiation d'une ou plusieurs glandes endocrines », paraît sans doute encore prématurée si l'on pense que nous manquons encore de toute base expérimentale précise et

que la radio-physiologie des cellules sécrétoires de l'hypophyse n'est qu'à ses premiers débuts (Delherm et Fischgold).

Aussi bien, la radiothérapie hypophysaire n'est-elle pas destinée à détrôner l'insuline de son rôle prédominant dans le traitement du diabète. Elle a cependant sa place à ses côtés quand l'hormone pancréatique est défaillante, elle lui sert alors d'utile adjuvant en augmentant dans les cas heureux son rendement.

A ce titre elle mérite d'entrer dans l'arsenal thérapeutique de l'insulino-résistance.

INSULINO-RÉSISTANCE

La découverte de l'insuline par Mac Léod, Banting et Best a complètement transformé la thérapeutique et le pronostic du diabète. Avant sa découverte, nos moyens d'action étaient essentiellement basés sur des régimes diabétiques dont la cure de Allen ou de Guelpa est un exemple. Et on peut dire qu'avant l'insuline le diabétique grave avait le choix entre la mort par inanition et la mort par sa maladie (Slosse). Il est donc compréhensible que la découverte de l'insuline ait fait naître de grands espoirs.

Rapidement après, les recherches physiologiques et les observations cliniques, nous ont appris comment régler les injections, comment les fractionner par rapport

aux repas et comment établir le bilan de la tolérance et la nécessité d'un régime équilibré et caloriquement suffisant.

En général pour un régime standard une certaine quantité d'insuline permet de métaboliser une quantité déterminée de glucose et même dans les cas les plus graves, les doses d'insuline nécessaires ne dépassent pas d'habitude certaines limites. Mais dès 1923, deux ans après la découverte de l'insuline, de nombreux auteurs se sont aperçus qu'il existe des cas où ce chiffre habituel doit être largement dépassé et souvent même sans résultat appréciable.

La notion d'insulino-résistance fut ainsi introduite et depuis lors Falta à Vienne, Rathery, Mauriac, Aubertin et M. Labbé en France, ont consacré à cette question une grosse part de leurs travaux.

Une question se pose alors : quand est-on en droit de dire que le diabète est insulino-résistant ?

Etant donné que, d'après le calcul des Américains, l'homme peut se passer du pancréas et bien supporter un régime normal, à condition de se faire injecter dans les vingt-quatre heures 200-300 u d'insuline, on avait tendance à dire que tant que cette dose n'était pas atteinte, les quantités nécessaires servent à suppléer la déficience pancréatique, et il ne peut être question d'insulino-résistance au-dessous de ce chiffre.

Cependant il ne faut pas oublier qu'il est rare et même exceptionnel, de rencontrer en clinique des pancréas entièrement détruits, et d'autre part, même pour les diabètes les plus graves, il ne faut en pratique jamais atteindre ce chiffre.

De plus, tout ce que nous avons dit sur le diabète jusqu'à présent permet de comprendre qu'il existe des troubles de la glyco-régulation indépendants d'une insuffisance pancréatique, et il est évident que dans ces cas, l'insuline serait peu efficace. Ceci pourrait être rapproché de la classification de M. Labbé : des états diabétiques vrais où il y a atteinte de la fonction endocrine du pancréas et efficacité de l'insuline, et états paradiabétiques caractérisés par un trouble de la glyco-régulation situé en dehors du pancréas et qui seraient en partie réfractaires à l'insuline (cette division ne tient pas compte des interréactions glandulaires). Il existe même un diabète rénal caractérisé essentiellement par un abaissement du seuil d'élimination de glucose, situé chez le sujet normal entre 1 gr. 50 et 1 gr. 70, et où il y a non seulement l'hyperglycémie, mais la glycosurie peut persister même quand la glycémie est de beaucoup inférieure à la normale (0 gr. 50 chez Matthès et même 0 gr. 34 chez Staub).

Il serait donc illogique et même nocif par les risques des gros accidents d'hypoglycémie de vouloir dans ces cas, en forçant la dose, faire disparaître la glycosurie.

Toutes ces considérations ont fait changer la base de l'insulino-résistance qui, il est bien évident, ne peut pas s'appuyer sur une notion numérique absolue.

Actuellement, nous avons **trois épreuves** qui permettent de limiter l'insulino-résistance.

La première, la plus simple, proposée par Falta, consiste à supprimer complètement l'insuline pendant vingt-quatre heures chez un diabétique en traitement. Chez le diabétique simple, cette suppression suffit pour

faire reparaître une glycosurie de même ordre de grandeur qu'avant le traitement, et qui disparaît dès qu'on reprend les injections. Dans le diabète insulino-résistant, par contre, cette suppression n'amène que des modifications très légères de la glycosurie, souvent même nulles. L'insuline n'a donc que très peu d'action dans ces cas de diabète.

La deuxième, également due à Falta et Boller, n'est en somme qu'une variante de la précédente. Pour la déterminer, on met le malade à un régime fixe et on administre l'insuline jusqu'à disparition complète de la glycosurie. Alors, et alors seulement, on supprime l'insuline pour vingt-quatre heures. La quantité de sucre excrété, est celle que permet de métaboliser la dose quotidienne d'insuline.

En divisant le nombre de grammes par le nombre d'unités, on obtient **l'équivalent insulinique en glucose**.

On admet couramment qu'une unité d'insuline permet de métaboliser 1 gr. 50 à 2 grammes de sucre, et on peut parler d'insulino-résistance si ce chiffre tombe au-dessous de 1 gramme.

Mais il semble que l'épreuve **d'hypoglycémie provoquée** est la plus satisfaisante pour juger du degré de sensibilité d'un malade à l'insuline. Cette épreuve, désignée encore sous le nom d'insulinique, ou **épreuve de Radoslav-Sendrail**, consiste essentiellement à injecter dans les veines du malade à jeun depuis douze heures, 12 unités d'insuline et inscrire la courbe de la glycémie, grâce à des examens répétés et rapprochés.

Cette courbe et l'aire d'hypoglycémie, comparés à

ceux obtenus chez les diabétiques, réagissant normalement à l'insuline, constituent une preuve biologique des plus importantes.

Chez le sujet normal, des variations considérables sont possibles, mais d'une façon générale chez les diabétiques, les dénivellations de la glycémie sont beaucoup plus prononcées et l'hypoglycémie est beaucoup plus durable. Chez ces malades, le pourcentage moyen d'abaissement est de 48-49 %.

Il peut arriver que 12 unités ne produisent aucun effet, il faut alors augmenter la dose, 20, 30, 50 et même 100 unités et plus pour obtenir le degré d'insulino-résistance.

Cette épreuve, tout en donnant des indications très intéressantes, ne permet pourtant pas de juger de tous les cas d'insulino-résistance, et il arrive d'autre part, comme l'ont montré Labbé, Escalier et Dreyfus, Mauriac, Broustet, Saric et de Lachaud, qu'une insulino-résistance biologique coexiste avec une insulino-sensibilité jugée normale au point de vue clinique. Serait-ce dû à la différence des conditions expérimentales ; 12 unités dans l'épreuve de Radoslav et qui est bien supérieure en clinique ; à la différence des voies d'introduction ? Voilà des hypothèses qu'il faudra vérifier.

Armé de ces testes, on peut diagnostiquer une insulino-résistance, mais il ne faut pas oublier qu'en pratique une surveillance de régime est essentielle, les tricheries de la part des malades ont trop souvent amené à mettre une fausse étiquette sur la nature des troubles observés. Une autre cause d'erreur, et qu'on né-

glige trop, c'est la répartition rigoureuse des doses à injecter avant chaque repas suivant son importance (ne pas oublier aussi que l'hyperglycémie post-prandiale est plus rapide que l'hypoglycémie insulinique) pour éviter des hyper et hypoglycémies alternantes. Il est logique de se conformer aux indications d'Aubertin qui recommande de faire des prélèvements distincts correspondant aux périodes comprises entre les injections, et ne pas se fonder sur une analyse globale des urines de vingt-quatre heures, qui pourrait faire croire à une insulino-résistance relative.

LES FORMES CLINIQUES DE L'INSULINO-RÉSISTANCE

La fréquence de l'insulino-résistance a été appréciée d'une façon très différente par les divers auteurs, et ceci tient à la différence de définition de ce terme. Ainsi Falta à son école, et Rathéry en France, comprennent sous ce terme tous les cas caractérisés par une réaction hypoglycémique à l'insuline moins forte et une atténuation seulement partielle de la glycosurie. Labbé, Joslin, ont, pendant longtemps, nié l'existence même de l'insulino-résistance et ne l'admettaient que dans le coma. Mais il semble qu'ils ont modifié leur point de vue et se sont rangés définitivement du côté des défenseurs de l'existence de l'insulino-résistance

lors de la discussion avec Rathéry à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en janvier 1934.

On a l'habitude de distinguer :

1° **Une insulino-résistance absolue**, comme dans les cas de Falta, Ulrich, Mahler et Pasterny, où l'insuline paraît ne pas agir du tout. Elle est d'ailleurs exceptionnelle et n'est pas admise par tous, et

2° **Une insulino-résistance relative** beaucoup plus fréquente, où l'insuline agit à partir d'un certain seuil et amène des améliorations, mais pas complètes.

Cette insulino-résistance peut être permanente ou passagère, et l'on voit des diabétiques traverser des phases d'insulino-résistance auxquelles font de nouveau suite des phases d'insulino-sensibilité.

Il nous semble que cette division est trop schématisque et ne correspond pas à la réalité des choses : parce que pour dire qu'il y a résistance absolue, il faut s'assurer qu'**aucune** dose d'insuline ne peut amener aucune réaction, ce qui est pratiquement impossible si l'on songe que, même avec des doses très fortes un doute peut subsister, et on pourra toujours se demander si, en les augmentant encore, on ne finirait pas par obtenir tout de même quelque résultat.

C'est ainsi que les cas de comas diabétiques résistants à une dose de 300-500 unités par jour, étaient autrefois classés comme insulino-résistants, et on ne prenait même pas la peine de pousser plus loin les injections, convaincus d'avance de leur inutilité.

Or, il n'est pas rare, actuellement, de trouver dans les observations, des doses se chiffrant par quelques

milliers d'unités, nécessaires pour faire sortir du coma diabétique. On voit donc par cet exemple que l'insulino-résistance absolue est loin d'être absolue, et c'est pourquoi nous proposons de substituer à ces termes ceux de **insulino-résistance forte** (irréductible) et **insulino-résistance faible**, qui correspondent plus à la réalité, et s'accordent davantage avec les observations journalières. Voilà pourquoi dorénavant nous n'emploierons que ces termes, sans toutefois nier qu'ils présentent une grande souplesse et sans exclure l'existence des cas intermédiaires pour lesquels des termes d'**assez fortes** ou **légères** pourraient être créés.

Insulino-tolérance trop élevée

On peut considérer l'insulino-tolérance anormalement élevée, étudiée par Falta et Böller, comme un premier degré d'insulino-résistance.

D'habitude, chez l'homme normal ou chez le diabétique qui suit un régime et un traitement équilibré et possédant grâce à cela une glycémie normale, une dose d'insuline relativement petite déclenche des accidents hypoglycémiques.

Chez les insulino-résistants, ce chiffre serait très élevé, l'insuline rencontrant une forte résistance à son action hypoglycémiant au-dessous de la normale.

Insulino-résistance dissociée

Il arrive très souvent que l'insuline agit sur un des symptômes du diabète et reste sans action sur les autres :

1^o Il n'est pas rare de voir son action très efficace sur tous les troubles, sauf l'hyperglycémie qui résiste même à de très fortes doses, et ceci a amené Rathéry à dire depuis fort longtemps déjà, qu'il ne faut pas s'obstiner, chez un tel diabétique, à réduire l'hyperglycémie à la normale, étant donné que l'état général du malade est bon, et ceci doit rester notre but suprême.

2^o D'autres fois l'hyperglycémie et la glycosurie résistent ; l'état général se rétablit, la cétose étant facilement supprimée.

3^o D'autres fois enfin, l'hyperglycémie, glycosurie et cétose résistent ; l'état général s'améliore.

Dans tous ces cas, on aurait tort de supprimer l'insuline sous le prétexte qu'elle ne donne pas satisfaction au point de vue humoral et urinaire, on risquerait de gros accidents et même le coma. Il faut au contraire persister et même augmenter les doses.

Cette anomalie de l'action de l'insuline paraît confirmer l'idée de Rivoire, développée à la page 40 que l'hyperglycémie qui, dans tous les cas, est la dernière à disparaître, doit être amenée à la valeur d'une cause dans la pathogénie du diabète, et cette résistance à l'insuline des autres symptômes serait due à l'état de tension du système hormonal antagoniste à l'action de l'insuline.

Insulino-résistance - Insulino-instabilité Insulino-sensibilité

On comprend sous ce titre tous les cas où le malade présente un niveau de tolérance de beaucoup supé-

rieur à celui nécessaire pour faire disparaître les signes du diabète. Et si l'on essaie d'administrer une dose d'insuline un peu plus forte, on voit immédiatement des accidents d'hypoglycémie. Ces paroxysmes sont très courts et suivis par des réascensions du sucre sanguin extrêmement rapides, et ainsi le malade peut passer plusieurs fois par jour du demi-coma hypoglycémique au demi-coma acidotique. Il y a donc insulino-résistance, et insulino-instabilité (malades de Rivoire et Pozzo di Borgo, Rathéry et Froment et autres). Une autre fois, l'action de l'insuline paraît stable, mais le malade présente une sensibilité exagérée, et bien que présentant une forte hyperglycémie, 2 ou 3 unités en plus de la dose tolérée provoquent des accidents d'hypoglycémie (cas de Grèze, de Croizat).

Insulino-résistance passagère

Il existe des cas où le malade présente tout à coup une phase d'insulino-résistance intermittente, durant laquelle il doit recevoir des doses énormes d'insuline (300, 400, 600 unités chez Falta) pour neutraliser son diabète. Puis tout rentre dans l'ordre et les doses peuvent être diminuées et même supprimées. Ceci bien entendu, en dehors d'infections ou maladie intercurrente. Il est possible que ces vagues correspondent à des poussées d'hyperpituitarisme analogues à celles de Cushing dans le diabète acromégalique.

Comas diabétiques insulino-résistants

D'après Labbé et Boulin, la mortalité des comas diabétiques est de 20 %. Il faut, pour l'étude de l'insulino-résistance, éliminer de ce groupe les cas où l'insuline ayant parfaitement réalisé son indication (relèvement de la réserve alcaline et disparition de la cétose), le malade meurt d'une complication pulmonaire (pneumonie, tuberculose aiguë), hépatique, rénale ou d'un collapsus cardiaque. Mais il reste encore un groupe assez nombreux (4 cas sur 20 d'après Labbé, soit 20 % de tous les comas diabétiques), où malgré l'injection d'insuline en quantité adéquate, la réserve alcaline ne se relève pas, et le malade succombe en acido-cétose.

Diverses modalités du coma insulino-résistant sont possibles. Tantôt le malade qui, jusqu'ici, supportait bien son diabète, tombe dans le coma pour une faute de régime ou une autre cause, et on voit subitement des doses énormes d'insuline rester inefficaces, comme dans le cas de Rathery et Sigwald ; tantôt le malade, qui n'a jamais été traité, fait un coma qui se révèle d'emblée insulino-résistant.

D'autre fois, on arrive à sortir le malade du coma, mais grâce à des doses énormes (2.100 unités dans le cas de Rathery et Froment), inusitées.

Il est curieux de remarquer, comme nous l'avons déjà fait une fois, que c'est par l'étude des comas insulino-résistants, qu'une modification du point de vue sur l'insulino-résistance en général, a l'air de se faire.

Rathery, Froment et Bachman, à propos d'un cas de coma diabétique réfractaire à l'insuline, disent qu'on a

été autrefois beaucoup trop pusillanime, et qu'il est possible que certaines résistances n'étaient que relatives. « On doit modifier la croyance que 200-300 unités d'insuline suffisent dans le traitement du coma. » Actuellement, les doses de 1.000 unités en vingt-quatre heures, sont courantes, et il n'est pas rare que le chiffre de 2.000 unités soit dépassé.

Etiologie - Pathologie

Nous avons vu que suivant la conception qu'ils se font, les différents auteurs apprécient différemment la fréquence de l'insulino-résistance. Toutefois, à en juger par le point de vue que nous avons adopté, il apparaît que l'insulino-résistance est très fréquente pendant les infections et beaucoup plus rare en dehors d'elles. Elle ne se voit presque pas chez les enfants, bien qu'on la rencontre chez les adolescents, et même chez les jeunes adolescents.

On la voit surtout chez les âgés obèses, hypertendus, en somme chez les porteurs du « stenischer », diabète des auteurs allemands, dans lequel le facteur hypophysaire paraît jouer un rôle très important. On peut la voir au cours des acromégalies, des tumeurs hypophysaires, parfois d'une façon passagère, souvent même durable. Mais en général, on peut dire qu'en dehors des infections, **les plus fortes insulino-résistances se voient dans le diabète sucré d'origine hypophysaire et dans le diabète bronzé.** Dans ce dernier cas, elle peut être considérable.

La résistance de l'insuline n'est d'ailleurs pas fatale dans le diabète bronzé. Il y a des cas où celle-ci agit normalement. Mais il est beaucoup plus fréquent de voir l'atteinte du foie diminuer la sensibilité de l'organisme à l'insuline.

Cette insulino-résistance serait proportionnelle à l'insuffisance hépatique. Elle se voit dans la cirrhose graisseuse du foie, dans la cirrhose toxique, cirrhose hypertrophique, cirrhose hépatopancréatique (cas de Joslin où malgré des doses considérables, le malade meurt de coma diabétique).

QUEL EST LE MÉCANISME DE L'INSULINO-RÉSISTANCE ?

On pensait au début que le rein pouvait éliminer l'insuline d'une façon anormale, et qu'ainsi l'organisme se trouvait dépourvu de la quantité d'insuline nécessaire. Il n'en est rien ; on n'a jamais pu la mettre en évidence dans les urines des malades insulino-résistants, traités cependant avec de très fortes doses.

Au cours des infections, il arrive fréquemment qu'on soit obligé d'augmenter la dose d'insuline, et ceci dans de telles proportions que l'explication donnée par Joslin et de Caraso-Formiguera, tendant à expliquer cette augmentation par la nécessité de suppléer le déficit insulaire, qui s'accroît lui aussi par suite des lésions pan-

créatiques possibles par les microbes, ne paraît pas suffisante.

Il faut admettre qu'il y a une sorte d'inactivation de l'insuline dans l'organisme par un produit fermentaire, et ceci paraît d'autant plus réel, qu'on s'est aperçu que l'insulino-résistance survient surtout dans des cas de grosses collections purulentes fermées, et la question de masse paraît y intervenir.

L'expérimentation s'accorde avec ce point de vue.

Le pus paraît, d'après Rosenthal, avoir un pouvoir de neutralisation considérable vis-à-vis de l'insuline : ainsi un centimètre cube de pus à pneumocoques est capable de détruire 500 unités d'insuline, en 15 minutes in vitro.

Cette action serait due à une enzyme leucocytaire et non pas au microbe lui-même, qui n'a qu'une action assez faible sur l'insuline. Ceci serait encore confirmé par les expériences de Mauriac et Aubertin.

Ces auteurs ont constaté, en 1928, que le sang des individus normaux, mis à l'étuve en présence de l'insuline, lui fait perdre 30 % de son activité.

Après une heure de contact, ce chiffre pourrait être considérablement accru, et aller même jusqu'à 100 pour 100, avec du sang de certains diabétiques. L'inactivation la plus forte est obtenue avec le produit d'hémolyse des **éléments figurés du sang**, qui présenteraient ainsi un pouvoir glyco-régulateur.

Falta a même voulu en tirer une conclusion, et dire que ces substances pourraient même **neutraliser** l'insuline produite par le pancréas, et être ainsi, par leur

quantité exagérée à la suite d'une hémolyse accélérée, la *primum movens* du diabète.

Or, parmi les éléments figurés du sang, les **globules blancs polynucléaires**, sont une source de ferments protéolytiques connue. Et leur présence doit certainement être incriminée dans l'origine de l'insulino-résistance des suppurations intercurrentes, et peut-être même, des maladies intercurrentes.

En effet, Labbé et Boulin, sur quatre comas insulino-résistants, rapportent 2 cas survenus au cours d'une pneumopathie aiguë, et on sait que la polynucléose est de règle dans ces affections.

Il existe donc dans le sang un facteur anti-insulinien, et bien que sa nature n'est pas constante, on peut, grosso modo, classer les différentes hypothèses en deux groupes, deux théories : **fermentaire** et **endocrinienne**, qui tendent à déterminer sa nature.

Epstein, Rosenthal, de Beck, pensent que la sécrétion du pancréas est inactivée par le trypsine, soit à l'intérieur du pancréas même (ceci suppose une communication des cellules exocrines et des cellules endocrines), soit à l'extérieur, dans le sang. Mais à part le sang, les divers tissus peuvent neutraliser l'insuline. C'est ainsi que les auteurs allemands, avec Schmidt, ont démontré que les extraits des divers organes : foie, poumons, rate, mis à l'étuve en présence d'insuline, font disparaître une partie de celle-ci, et l'on peut alors penser que l'atteinte profonde de ces organes fait perdre aux cellules le pouvoir de réagir à l'insuline.

Aubertin, se basant sur les travaux de Best, Schmidt et Scott, a émis l'hypothèse que le pancréas ne faisait

qu'emmagasiner un facteur hypoglycémiant d'origine tissulaire, la « tissuline », et le renforçait par un deuxième principe « l'endocrine », et ainsi les tissus, par une insuffisance de tissuline, seraient à l'origine de l'insulino-résistance ; l'endocrine seule ne pouvant transformer le glucose ordinaire.

Toutes ces hypothèses, si différentes qu'elles paraissent, se rapprochent pourtant par le fait qu'elles font intervenir un ferment, une enzyme d'origine cellulaire ou leucocytaire pour expliquer l'insulino-résistance. Il est donc possible de les réunir toutes sous le titre commun des hypothèses fermentaires, à l'opposé de la **théorie hormonale**, que l'élan de l'endocrinologie a mis en vedette ces dernières années.

Nous devons mentionner que cette théorie a déjà été évoquée depuis longtemps par Loewi, qui croyait à l'existence d'une substance hormonale, la « glycémine » sécrétée par le foie, et antagoniste de l'insuline. Son existence pourrait expliquer l'insulino-résistance si fréquente des hépatiques. Mais ces expériences n'ont pas pu être refaites et la glycémine fut oubliée.

Puis Falta et Hogler, Falta et Böller, Depisch, Rosenberg et Meyer, Moore, et nombre d'autres, ont tour à tour invoqué l'hyperfonctionnement des surrénales, de la thyroïde, de l'hypophyse, comme facteurs de l'insulino-résistance. Puis Carnot, Terris et Caroli, chez une diabétique insulino-résistante, ont obtenu de bons résultats par l'association de la folliculine pour combattre les poussées de glycosurie en rapport avec la grossesse, et dans le même ordre d'idée, nous citerons F. Trad, qui a fait disparaître, ou largement diminuer, un dia-

bête transitoire de la gravité chez quatre femmes, rien que par le gynestryl, en mettant en évidence un déséquilibre hormonal particulier de la grossesse à la base de la glycosurie, sans aucune participation causale effective du pancréas.

Nous ne reciterons pas les différentes expériences qui ont démontré la réalité d'une interdépendance des glandes endocrines ; retenons seulement qu'à la lumière des travaux les plus modernes, à part peut-être l'insulino-résistance plus ou moins transitoire survenant au cours des infections et suppurations, et qu'on peut rattacher à une **inactivation de l'insuline même**, il faut admettre la **neutralisation des effets de l'insuline par une contre-régulation hormonale** à la base de cette insulino-résistance. Et comme d'autre part, il est démontré actuellement que tout le fonctionnement endocrinien est assujéti à l'hypophyse « glande maîtresse de l'organisme » d'après Cushing, il apparaît logique que des essais d'intervenir sur cet agent suprême aient été faits même dans les cas où le malade ne présentait aucun syndrome de la série hypophysaire.

Merle, en France, dans sa note présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, sur un cas de « Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque de l'insulino-résistance par irradiation de la région hypophysaire », ajoute, en commentant les résultats : « Ce surprenant résultat thérapeutique ne laisse guère de doute, à notre avis, sur l'origine hypophysaire ou infundibulo-tubérienne de l'insulino-résistance partielle de notre malade, insulino-résistance dont il est souvent difficile de déterminer le mécanisme. »

« Il nous paraît logique de supposer que, même dans les formes normales du diabète, l'irradiation hypophysaire du diabète peut être parfois un adjuvant utile à l'insulinothérapie. »

Cette observation n'est pas restée sans écho, et depuis, des essais ont été faits, et les résultats obtenus semblent des plus encourageants. Et dans le chapitre suivant, nous relaterons justement tous les cas d'insulino-résistance traités par cette méthode, en laissant de côté celles survenues au cours des infections, dans lesquelles une médication anti-infectieuse et le drainage des foyers de suppurations paraissent être suffisants, et sans mentionner les différentes méthodes chimiques proposées et dont l'application a prouvé des résultats très aléatoires.

LA RADIOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

La radiothérapie hypophysaire dirigée contre les tumeurs de la glande date déjà de plusieurs années.

Les premiers essais de la méthode, dans le diabète sucré, semblent avoir été tentés par Boschi, en 1929, qui en revendique la paternité.

Hutton l'utilisa en 1933 avec des résultats encourageants.

En 1934, Chabanier, Puech, Lobo-Onell et Lelu font pratiquer chez un de leurs malades diabétiques insulino-résistants une hypophysectomie suivie de succès, mais les dangers de l'intervention, les risques de troubles endocriniens consécutifs empêchent la généralisation de cette méthode.

Par contre, de nombreuses observations de radiothérapie hypophysaire furent publiées ; nous citerons parmi les premiers cas français celui de Merle paru dans le « Bulletin » de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1935, puis celui de Rathery et Froment, Pierri et Sarradon, etc...

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(H. Chabanier, P. Puech, C. Lobo-Onell et E. Lelu)

Diabète grave avec dénutrition. Insulino-résistance. **Ablation de l'hypophyse antérieure.** Réduction des signes diabétiques.

Il s'agit d'un jeune homme, né en 1912, qui commence un diabète grave avec dénutrition, en 1927 (polyurie 8 litres, glycosurie de 184 grammes par vingt-quatre heures). En 1928 la glycémie est de 3,35 0/00, la glycosurie de 100 grammes et l'acétonurie de 2 grammes. Avec 120 unités d'insuline, la glycémie baisse entre 1 gr. 75 et 2 gr. 20 et la glycosurie disparaît. A partir de juillet 1930, on n'arrive plus à maintenir ce résultat qu'en augmentant progressivement les doses d'insuline. L'insulino-résistance coïncidait avec l'éclosion d'une tuberculose pulmonaire. Deux ans après, en 1932, 180 unités d'insuline par jour demeuraient sans influence sur la glycémie et la glycosurie. Une fois cette dose dépassée, on se heurtait à des accidents hypoglycémiques rendant impossible tout traitement efficace.

Devant le caractère comitial des crises et la gravité de l'évolution clinique et « **n'ayant pas connaissance des essais d'irradiation hypophysaire** », M. Puech procède, le 24 octobre 1934, à **l'ablation de l'hypophyse antérieure.**

Quelques jours après, 70 à 80 unités d'insuline seulement se montrent suffisantes pour ramener la glycémie et la glycosurie

à des valeurs inférieures à celles observées avant l'intervention, avec 180 unités.

Jusqu'au mois de mars 1935, la glycémie varie entre 0 gr. 75 et 2 gr. 20 et la glycosurie ne dépasse pas 30 grammes. Le malade est mort en avril 1935, à la suite de sa tuberculose pulmonaire.

L'examen microscopique a montré un **lobe antérieur histologiquement et anatomiquement normal**.

Et ces auteurs de conclure : « Autant qu'il est possible d'inférer de l'anatomique au fonctionnel, l'hypophyse de notre patient pouvait donc être considérée comme normale, et là réside l'intérêt essentiel de notre observation. Elle montre que la seule suppression de l'effet antagoniste exercé par la sécrétion hypophysaire normale vis-à-vis de l'action de l'insuline peut suffire à corriger, de façon incomplète assurément, mais cependant appréciable, l'insuffisance de l'insulinémie qui est la base du diabète.

Cette observation a trait à un diabète grave qui nécessite, pour être réduit, des doses d'insuline de 120 unités. Survient une tuberculose pulmonaire ; elle coïncide avec des signes d'insulino-résistance. Les doses d'insuline doivent atteindre 180 unités. On pratique alors l'hypophysectomie et de nouveau le diabète devient insulino-sensible et réductible avec 70 à 80 unités. Une seule objection est à opposer à ce résultat, à savoir la marche progressive de la tuberculose qui devait d'ailleurs emporter plus tard le malade. Or l'on sait que l'imprégnation tuberculeuse a parfois comme conséquence une apparente amélioration de la glycosurie, voire même, à la période cachectique, une véritable disparition du diabète ; disparition dont on a pu discuter le mécanisme et qui tient peut-être à l'hypoalimentation de ces grands malades.

OBSERVATION II

(M. E. Merle)

Diabète très grave, évoluant chez une femme jeune. Insulino-résistance partielle. On soupçonne l'intervention d'un facteur antagoniste de l'insuline, irradiation de l'hypophyse. Réduction de l'insulino-résistance.

M^{me} P..., 31 ans, de constitution robuste et sans autres antécédents pathologiques qu'une fièvre typhoïde à dix ans, se sentant très fatiguée et ayant beaucoup maigri, consulte un médecin en octobre 1932. On découvre dans les urines du sucre en abondance et de l'acétone ; elle est aussitôt soumise au régime et à un traitement insulinique qui l'améliore rapidement. Mais, sans surveillance médicale, elle continue le traitement prescrit au début, régime sévère et 30 unités d'insuline quotidienne, dose qui, après observation et mise au point du régime, avait tout d'abord été suffisante. Mais au bout de quelques mois, elle maigrit et perd ses forces. Je la vis pour la première fois le 23 juillet 1933 ; en état de précoma, ayant perdu plus de 10 kilogrammes, asthénique, anorexique, légèrement dyspnéique. Réaction de Gehrhardt très intense. Glycémie, 2,38. Glycosurie à 140 grammes pour un régime de moins de 100 grammes d'hydrates de carbone. Poids, 47 kilogrammes. Admise à l'hôpital, elle est soumise à un régime de 120 grammes d'hydrates de carbone et à 120 unités d'insuline quotidienne. Après huit jours, l'acétone disparaît des urines, le poids remonte, l'état général s'améliore rapidement. Le douzième jour du traitement, la glycémie est de 2 gr. 20, mais la tolérance hydro-carbonée reste très faible ; la glycosurie, très oscillante, malgré la fixité du régime, varie de 80 à 60 grammes.

La polyurie reste modérée cependant, entre 1 lit. 1/2 et 2 litres. Polyphagie et polydypsie également modérées.

Le 2 octobre, la malade a repris 12 kilogrammes ; les urines sont sans acétone, la glycémie est de 2 gr. 48, mais pendant tout le mois d'octobre la tolérance hydro-carbonée ne s'améliore

pas sensiblement, la malade restant à un régime de 100 grammes d'hydrates de carbone et à 100 unités d'insuline. Les marques d'insuline ont été changées plusieurs fois sans résultats appréciables.

Le 7 novembre, on tente une réduction des hydrates de carbone à 60 grammes en portant l'insuline à 120 unités. La glycosurie baisse à 40 grammes, la glycémie à 2 gr. 10, mais les corps cétoniques réapparaissent abondants dans les urines, la malade maigrit, perd ses forces et des accidents de type hypoglycémique très nets se reproduisent presque après chaque piqûre. La malade est alors remise au bout de peu de jours à 100 grammes d'hydrates de carbone et à 140 unités d'insuline. L'acétone disparaît rapidement, la reprise de poids un moment interrompue se poursuit (59 kilogrammes le 30 novembre) ; mais la glycosurie ne baisse que dans des limites restreintes (50 à 70 grammes). De légers accidents hypoglycémiques se renouvellent fréquemment, mais l'état général reste bon. Du 16 au 27 décembre, sans autre modification du traitement, on adjoint quotidiennement, aux 140 unités d'insuline, 0,02 de vagotonine, sans que cette adjonction produise d'effet quelconque sur la glycosurie.

Le 1^{er} janvier 1934, un épisode grippal provoque une réapparition des corps acétoniques dans les urines, avec légère chute du poids et réascension de la glycosurie. Insuline : 160 unités — la glycosurie baisse à 30 grammes. — Petits accidents d'intolérance insulinienne.

Le 20 janvier, on tente de diminuer l'insuline, mais on constate aussitôt une réascension de la glycosurie entre 80 et 120 grammes.

Le 6 février, on commence les irradiations de l'hypophyse après avoir constaté que chaque époque menstruelle (de caractère normal d'ailleurs) était accompagnée d'une forte poussée de glycosurie, fait qui ne laissait guère de doute sur l'intervention d'un facteur endocrinien antagoniste de l'action de l'insuline.

Les irradiations ont été faites au cours de février et de mars par le Docteur Dechambre, radiologiste des hôpitaux de Clermont, dans les conditions suivantes. Elles ont été appliquées sur la région hypophysaire, porte d'entrée à droite et à gauche.

Sur chaque porte d'entrée, 2.000 R (Solomon) en 8 séances faites à raison de 2 par semaine. Voltage : 150.000 volts. Filtration 5/10 Cu, 2/10 Alum. Aucune réaction locale au cours du traitement à signaler, sauf, après le traitement, une plaque temporaire d'alopécie au niveau de chaque porte d'entrée. La dose totale correspondait sensiblement au tiers de la dose stérilisante pour l'ovaire, c'est-à-dire à une action frénatrice, mais non destructrice sur l'hypophyse.

Le résultat est presque immédiat et surprenant : dès la deuxième irradiation, le taux de la glycosurie tombe à 10 grammes. L'insuline est alors progressivement abaissée, bien que les accidents hypoglycémiques aient disparu, à 120, puis 100, puis 80, puis 60 unités, et malgré cette baisse rapide, le taux de la glycosurie oscille entre 10 et 40 grammes. Le poids continue à augmenter, il est de 68 kilogrammes le 6 avril, soit un gain de 21 kilogrammes depuis le début du traitement (juillet 1933). L'état général reste excellent, la malade s'occupe activement des menus travaux du service hospitalier.

Les règles qui auraient dû se produire le 6 mars et le 3 avril furent supprimées. Le 6 mars, aucun incident, mais le 3 avril (le traitement radiothérapique étant arrêté), on constate à cette occasion une poussée temporaire de glycosurie, avec acétonurie.

La malade quitte le service le 23 avril dans un état général excellent. Glycémie, 2,7. On lui prescrit un régime de 100 grammes d'hydrates de carbone et 60 unités d'insuline, en l'exhortant à se soumettre à une surveillance médicale régulière. Ce départ ne nous a pas permis de poursuivre davantage, comme nous l'aurions voulu, la cure entreprise.

Nous avons pu suivre cependant à peu près régulièrement cette malade jusqu'à ce jour et constater le maintien des résultats obtenus. La glycosurie s'est maintenue aux environs de 20 grammes. L'acétonurie n'a pas reparu, le poids est resté à peu près stationnaire ; la malade n'a pas cessé de mener une vie active de ménagère, mais en évitant toute cause de surmenage. Les règles ont réapparu le 26 juin, extrêmement abondantes et prolongées. Puis elles ont disparu le mois suivant, cette fois, par suite d'un début de grossesse qui s'est d'ailleurs terminée par une fausse couche de deux mois environ avec identifica-

tion de l'œuf. (Les irradiations hypophysaires ne sont peut-être pas étrangères à la genèse de cette fausse couche.) A cette occasion, réapparition momentée de l'acétonurie, réascension passagère de la glycosurie, perte légère de poids.

L'état actuel est le suivant : régime à 100 grammes d'hydrates de carbone, poids: 62 kilogrammes. Glycosurie de 10 à 30 grammes. Insuline, 60 unités. La malade mène une vie normale et prend de plus en plus l'habitude, très imprudente d'ailleurs, d'espacer les examens médicaux, malgré notre insistance.

Ajoutons que cette malade ne présente aucun symptôme d'acromégalie. La radiographie du crâne a montré une selle turcique normale.

L'examen clinique des divers appareils rénal, cardio-vasculaire, pulmonaire, nerveux s'est toujours montré négatif.

Cette observation est parmi les plus démonstratives que nous apportions. En effet les résultats avant et après la radiothérapie sont comparables entre eux, car le régime est resté le même à ces deux phases de l'évolution, avec une ration de 100 grammes d'hydrates de carbone. Il s'agissait d'un diabète grave acidotique, insulino-résistant, exacerbé au moment des règles. Pour un régime de 100 grammes de sucre 140 unités n'empêchaient pas la glycosurie d'atteindre 60 grammes et la glycémie de 2 gr. 48 à 2 gr. 10. Quelque temps après la radiothérapie (4.000 R, 2 champs) avec une dose d'insuline de 60 unités, c'est-à-dire plus de la moitié inférieure, la quantité de sucre est seulement de 10 gr., c'est-à-dire le 1/6^e de la glycosurie antérieure. La glycémie, par contre, est plutôt en hausse en raison de 2 gr. 70. L'amélioration s'amorce très rapidement et se complète dans les mois qui suivent.

OBSERVATION III

(J. Pierri et P. Sarradon)

Diabète grave. Sujet jeune. Antécédents
rhumatismaux. Insulino-résistance au dé-
but. Radiothérapie hypophysaire. Réacti-
vation de l'action de l'insuline.

Il s'agit d'un jeune homme, âgé de 22 ans, et exerçant la profession d'employé de magasin. Il est entré dans notre salle le 22 janvier 1935 pour amaigrissement, polyurie, polydypsie et polyphagie.

Le début de ces symptômes remonte au commencement du mois dernier.

Ils consistent :

1° **En troubles généraux** : l'asthénie physique et intellectuelle attire tout d'abord l'attention du malade qui perd son poids et constate en quinze jours un amaigrissement de 7 kilogrammes.

2° **En troubles digestifs** : le sujet a une faim inaccoutumée, depuis le début de décembre ; il fait plusieurs repas par jour avec prédilection pour les mets carnés sans jamais l'assouvir ; à cette polyphagie s'ajoute une polydypsie également marquée. Le malade absorbe 7 à 8 litres d'eau par vingt-quatre heures.

3° **En troubles urinaires** : les mictions sont fréquentes (une dizaine de fois par jour) et abondantes, la polyurie atteignant 5 litres et 6 litres par vingt-quatre heures.

Les antécédents héréditaires n'offrent aucun intérêt ; par contre, certains de ses antécédents pathologiques sont à citer. Le sujet a présenté, il y a exactement deux ans, une crise particulièrement sévère de maladie rhumatismale avec atteinte articulaire et cardiaque (insuffisance mitrale). Soumise au traitement intensif, elle a rétrogradé assez rapidement et n'a plus reparu depuis.

L'examen clinique de ce malade ne présente aucune particularité à retenir. Signalons toutefois un souffle intense d'insuffisance valvulaire, en jet de vapeur siégeant au niveau de l'orifice mitral et s'irradiant dans l'aisselle.

A son entrée à l'hôpital, le malade pèse 60 kgr. 200.

L'examen des urines nous donne à cette date : Sucre, 77 par litre ; acétone, 0,04 ; albumine, 0.

La glycémie est à 3 gr. 15. La quantité des urines est de 3 l. 500.

Le Bordet-Wassermann est négatif.

La numération globulaire est normale ainsi que la formule leucocytaire.

Devant un tel diabète qui s'avérerait grave de par les facteurs étiologiques (sujet jeune et pancréatite sans doute d'origine rhumatismale), de par la glycémie élevée et la teneur importante de sucre dans l'urine, ainsi que la présence d'acétone, un traitement insulinique suivi du régime classique est aussitôt institué.

En augmentant journellement la dose d'insuline on arrive, le 28 janvier, avec 120 unités, aux résultats suivants : polyurie, 1 l. 500 ; glycémie, 1 gr. 80 ; glycosurie, 15 grammes ; acétonémie, traces ; poids, 58 kgs. 500.

Le 4 février : insuline, 80 unités ; polyurie, 2 litres ; glycémie, 3 gr. 50 ; glycosurie, 84 grammes ; acétonémie, traces ; poids, 57 kilogrammes.

A partir du 11 février, devant certains troubles hypoglycémiques présentés par le malade (bouche très sèche, haleine fétide, douleurs solaires intenses) et surtout devant le peu de résultats obtenus (glycémie et glycosurie aussi importantes qu'au début malgré des doses d'insuline élevées), on arrête le traitement insulinothérapique.

On essaie alors, du 17 au 26 février, de renforcer l'action insuffisante de l'insuline par de la synthaline B. Les résultats ne sont pas plus brillants.

La polyurie varie entre 2 l. 500 et 3 litres.

Le 26 février, la glycosurie est de 50 grammes ; la glycémie de 3 grammes ; traces d'acétone ; le poids, 59 kilogrammes.

Devant ce cas vraiment manifeste d'insulino-résistance nous prescrivons quelques séances d'irradiation de la région hypophysaire.

Après un examen radiographique de la selle turcique où l'on ne note aucune particularité anatomique et après l'examen du fond d'œil qui s'avère normal, nous envoyons notre malade au centre de Sainte-Marguerite où le Docteur Huguet, radiolo-

giste en chef des Hôpitaux, pratique l'irradiation dans les conditions suivantes :

Six séances au rythme de deux par semaine, 7.500 R (environ 3.750 r), sur les portes d'entrée droite et gauche ; voltage, 150.000 volts ; filtration, 5/10 Cu + 2/10 Al.

Au cours de ce traitement, signalons l'apparition d'une plaque alopécique gauche et d'une céphalée bitemporale tenace.

A la fin de ce traitement physiothérapique, le 18 mars (durant lequel la cure insulinique a été absente), nous voyons : polyurie, 1 l. 500 ; glycémie, 2 grammes ; glycosurie, 40 grammes ; acétonémie, traces ; poids, 58 kgr. 500.

Du 19 mars, c'est-à-dire le lendemain de la dernière séance radiothérapique, au 25 mars, on fait quotidiennement une injection de rétropituitrine qui n'a donné aucun résultat positif.

A partir du 25 mars, on commence à nouveau un traitement à l'insuline, et voici les résultats appréciables que l'on obtient.

Date	26 mars	2 av.	9 av.	16 av.	23 av.	30 av.
Polyurie	1 l. 500	1 l.	1 l.	1 l.	1 l.	1 l.
Glycémie	2,50	1,50	2,05	2,20	1,50	1,75
Glycosurie	43	5	5,20	13	13	13
Acétonémie	traces	0	0	0	0	0
Poids	57 kg.	58,500	60,200	60,200	58,800	60,200
Insuline	80 u.	100 u.	100 u.	20 u.	20 u.	20 u.

Nous arrêtons cette observation à la fin d'avril. Actuellement l'état du malade est excellent, son poids est passé de 57 kilogrammes à 60 kgr. 600, sa glycémie est à 1 gr. 75, sa glycosurie est de 13 grammes. Absence d'acétone, la polyurie de 5 litres est descendue à 1 litre et **se maintient depuis plus de trois mois.**

Les doses d'insuline ont été progressivement diminuées et à l'heure actuelle le malade ne reçoit que 10 unités par jour, par série de 12 à 15 piqûres chaque mois.

Il manque dans cette observation l'indication précise des régimes, mais les résultats semblent assez convainquants. Il s'agissait d'un diabète grave acidotique chez un rhumatisant porteur d'une cardiopathie valvulaire. Avant l'irradiation, pour une dose de 80 unités d'insu-

line, malgré des malaises hypoglycémiques, la glycosurie était de 84 grammes et la glycémie de 3 gr. 50. Après la radiothérapie (7.500 R, 2 portes d'entrée), on note une amélioration progressive qui aboutit au bout d'un mois environ aux chiffres suivants : pour une dose de 20 unités (soit le $1/4$ de la dose préradiothérapique) glycosurie à 13 grammes (soit le $1/6^e$ du taux antérieur), glycémie 1 gr. 75 (soit la moitié du chiffre avant le traitement). Comme petits incidents, alopecie passagère et céphalée bitemporale.

Cette observation est donc nettement en faveur de la méthode.

OBSERVATION III

(F. Rathery et P. Froment)

Diabète consomptif grave avec cirrhose bronzée. Insulino-résistance presque totale. Irradiation hypophysaire. Coma diabétique, puis amélioration nette. Cessation de l'insulino-résistance. Accidents d'intolérance. Amélioration notable.

Phase de début. — Ba..., âgé de 32 ans, est atteint brusquement, au mois de juin 1935, d'amaigrissement, de fatigue, de polyphagie et de polydypsie ; on examine, le 10 août, les urines et on constate une forte glycosurie.

Le sujet nous est alors adressé à la consultation du service et hospitalisé immédiatement le 25 août 1935. Très amaigri (amaigrissement de 15 kilogrammes en deux mois), il a toutes les apparences d'un diabète consomptif grave ; mais il présente deux signes particuliers :

Une **hépatomégalie** importante, le foie déborde de 3 à 4 travers de doigt le rebord costal, sans ascite, ni circulation collatérale, ni splénomégalie ;

Une **pigmentation cutanée** café au lait diffuse au visage, au cou, à la face dorsale des mains, aux avant-bras sans macules de surpigmentation ; les muqueuses sont indemnes.

Les fonctions génitales sont fort diminuées, mais il n'y a pas de modifications des caractères sexuels secondaires.

Les urines renferment 58 grammes de sucre au litre et 201 grammes par vingt-quatre heures ; les réactions de Legal-Deniges et de Gerhardt sont positives, la glycémie est de 2 gr. 50, l'azotémie de 0 gr. 33.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives, le poumon examiné radiographiquement est indemne, et la résistance globulaire mesurée sur les hématies déplasmatisées est normale.

Le diagnostic est donc : diabète consomptif à type de diabète bronzé.

Phase d'insulino-résistance. — Cette période dure du 28 août 1935 au 28 juin 1936, soit **dix mois**.

Avec un régime contenant 300 grammes de pommes de terre et 300 grammes de lait, il reçoit **300 unités d'insuline** par jour répartis en quatre injections : 90+80+80+50. Malgré cette dose impressionnante, la glycosurie oscille entre 98 et 175 grammes ; la glycémie ne descend pas au-dessous de 2 gr. 44 ; elle remonte même à 3 gr. 40 au cours des deux derniers mois.

Les corps acétoniques sont toujours présents (2-5 gr.), ainsi que l'acide β -oxybutyrique (11-31 gr.).

L'insulino-résistance paraît presque totale et l'état général ne fait que s'aggraver.

Phase de radiothérapie. — Devant la gravité sans cesse croissante du tableau clinique, on décide de tenter l'irradiation de l'hypophyse bien que l'on ne mette en évidence aucun signe clinique d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse et que la radiographie du crâne ne montre aucun élargissement de la selle turcique.

Du 28 juin 1936 au 10 août 1936, le malade est confié au Docteur Delherm qui lui fait subir deux séries d'applications de roentgenothérapie pénétrante (20 séances). On utilise un rayonnement très pénétrant correspondant à 300 kilovolts et filtré sur 1 millimètre de cuivre avec filtre secondaire de 2 millimètres d'aluminium. Quatre champs sont irradiés (antéro-frontal, postérieur, latéral droit et latéral gauche), centrés sur la région hypophysaire. La dose totale reçue est de 1.200 r par champ.

Le régime alimentaire et la dose quotidienne d'insuline (300 unités réparties en 4 injections) ne sont pas modifiés.

Sous l'influence du traitement, on constate dès la huitième séance une amélioration de l'état général qui se poursuit jusqu'à la fin de la cure radiothérapique ; le poids monte de 62 kgr. 600 à 66 kgr. 500.

La glycémie s'abaisse, 3 gr. 27 puis 2 gr. 51 et la glycosurie passe de 201 grammes à 62 grammes. Le taux des corps acétoniques diminue à son tour, le poids augmente de 4 kilogrammes et l'état général s'améliore.

Phase de coma diabétique. — Mais le 16 août, c'est-à-dire quatre jours après l'interruption de la radiothérapie, malgré la surveillance continue à laquelle il est soumis, malgré les doses énormes d'insuline qu'il n'a pas cessé un seul moment de recevoir, le malade entre en état de coma diabétique.

La glycémie monte à 5 grammes, tandis que la réserve alcaline tombe à 20 volumes %.

Avec 2.100 unités d'insuline, le malade est tiré du coma et on le remet progressivement à son régime habituel entre le 19 et le 29 août 1937.

Phase d'amélioration nette, cessation de l'insulino-résistance, accidents d'intolérance. — Cette phase dure déjà depuis le 29 août 1936, donc depuis plus d'une année et se caractérise par la cessation de l'insulino-résistance.

Avec 200 unités continuées pendant cinq mois, la glycosurie disparaît et la glycémie tombe à 1 gr. 22 le 15 janvier 1937.

Mais le malade présente cette fois une véritable intolérance à l'insuline : il y a une année, 300 unités n'arrivaient pas à ramener la glycémie au-dessous de 3 grammes ; après l'irradiation hypophysaire, 200 unités déclenchent des malaises tels que le malade refuse d'accepter la continuation de cette dose.

On diminue donc la dose jusqu'à 145 unités qui laisse persister une glycosurie légère (20 gr., 15 gr., 9 gr. 50).

Le poids est remonté à 72 kilogrammes, la pigmentation s'est atténuée et le malade se sent tellement bien qu'il a pu reprendre ses occupations.

Revu le 7 juin 1937, on a été obligé de réduire encore la dose d'insuline à 120 unités par jour. Dans ces conditions, la glycémie

est de 2 gr. 63, la glycosurie de 7 grammes par vingt-quatre heures, les réactions de Gerhardt et Deniges également nulles.

Il s'agit d'un diabète bronzé avec acidose, insulino-résistance. Pour un régime de 300 grammes de pommes de terre et 300 grammes de lait, et pour une dose de 300 unités d'insuline, la glycosurie oscille entre 98 et 128 grammes, la glycémie est à 2 gr. 44. On entame un traitement à 1.200 r par champ, ceux-ci au nombre de quatre. Quelques jours après la fin du traitement, on assiste à une poussée d'hyperglycémie à 5 grammes avec coma diabétique. On tire le malade de son coma par de très fortes doses d'insuline. Cet incident passé, l'on assiste à une amélioration progressive du diabète qui, au bout d'un an, se réduit à une glycosurie de 7 grammes, c'est-à-dire à un chiffre infime par rapport aux centaines de grammes antérieurs, et la dose d'insuline n'est cependant que le tiers de celle préalablement utilisée. La glycémie reste à 2 gr. 63.

En définitive, malgré l'aggravation passagère, amélioration très considérable, à retenir en faveur de la méthode.

OBSERVATION V

(L. Delherm et H. Fischgold)

Diabète acromégalique. Régime. Insuline. Glycosurie persistante. Irradiation hypophysaire. La même dose d'insuline qu'avant la physiothérapie fait disparaître le trouble glyco-régulateur.

Q..., âgé de 43 ans, souffre d'une glycosurie découverte fortuitement en 1926. Ce n'est que trois ans plus tard que la po-

lyurie et la polydypsie viennent attirer l'attention sur ce diabète assez bien toléré jusqu'à ce moment. Le malade est mis à partir de cette date à un régime mal établi qui finit par déterminer un mauvais état général avec persistance des troubles glucidiques.

En 1933, l'acétonurie apparaît à l'occasion d'une réduction sanglante pour fracture de l'olécrane.

L'état général continue à être mauvais et, en avril 1936, le malade, qui a maigri de 10 kilos, vient se faire examiner dans le service du Professeur Rathery.

On constate à cette date des signes nets d'acromégalie : mains et pieds volumineux, ossature faciale développée, saillie du maxillaire inférieur, macroglossie. L'appétit génital est diminué : impuissance.

La radiographie du crâne montre une selle turcique normale.

Le champ visuel n'est pas rétréci. Le malade accuse quelques maux de tête, mais ne présente aucun signe d'hypertension intracranienne ; cœur, foie, poumon, rien à signaler.

Le métabolisme basal est de $+ 32$. Le poids est de 89 kilogrammes.

Le malade est mis au régime et sa glycosurie disparaît d'une manière transitoire.

Mais, du 4 mai au 26 juin 1936, malgré le régime et 30 unités d'insuline par jour, la glycosurie persiste et la glycémie reste supérieure à 2 grammes.

Du 27 juin au 5 août 1936, on irradie l'hypophyse : quatre champs (frontal, occipital, deux latéraux), filtration 1 millimètre Cu + 2 Al., 200 r par séance, trois séances par semaine. Chaque porte reçoit dans ces conditions 1.000 r, ce qui fait 4.000 r pour toute la série. Malgré la suppression de l'insuline, la glycémie baisse un peu et la glycosurie n'augmente pas.

Mais en reprenant les injections d'insuline, celle-ci devient efficace et la glycosurie disparaît.

Du 28 septembre au 29 octobre 1936, et du 15 mai au 20 juin 1937, nous appliquons à notre malade deux nouvelles séries d'irradiation hypophysaire, dans les mêmes conditions que la première série, soit 12.000 r en tout.

Actuellement, le malade a engraisé de 6 kilogrammes. Son état général est assez bon pour lui permettre de reprendre son travail. Il suit son régime et reçoit toujours la même dose d'insuline, mais son trouble glyco-régulateur reste parfaitement corrigé. Les chiffres comparatifs qui suivent permettent de réaliser l'amélioration de notre malade.

	Régime	Insuline	Glycémie	Glycosurie
	—	—	—	—
26 juin 1936. .	+	30 u.	2,05 0/00	11,37
20 juin 1937. .	+	30 u.	1,62 0/00	0

Diabète associé à une acromégalie pour laquelle on entreprit un traitement radiothérapique intensif (12.000 r). On relève, toutes conditions égales d'ailleurs, une amélioration de la glycosurie et de la glycémie. Mais ces dernières n'étaient pas considérables même avant les irradiations.

OBSERVATION VI

(P. Mauriac, P. Broustet, R. Saric et de Lachaud)

Diabète acromégalique. Sensible au traitement et facilement réductible. Radiothérapie. Apparition de l'insulino-résistance. Intensification du traitement par les rayons X. Amélioration progressive.

Louis T..., âgé de 49 ans, nous est adressé le 19 mars 1937 par les Docteurs Bosredon et Leroy. Il s'agit d'un acromégale atteint de diabète sucré. Les premiers troubles morbides seraient apparus il y a cinq ou six mois ; tout d'abord, vomissements aqueux survenant six à sept heures après les repas, anorexie partielle, tendance très marquée au sommeil ; puis au bout de quelques jours, polydypsie, polyurie (quatre à cinq litres par jour) avec pollakiurie, urines blanchissant le linge, saveur sucrée persistante dans la bouche, mouches volantes, fatigue et amaigrissement.

Vers la même époque, T... aurait remarqué que ses lèvres, sa langue, et ses mains augmentaient de volume. Cependant les

souvenirs du malade sont peu précis sur ce point, et l'on ne saurait établir avec certitude, si les signes diabétiques ont précédé les symptômes acromégaliques ou leur ont succédé.

Le 14 novembre 1936, T... se présentait à la clinique maritime de Bordeaux. Voici les résultats des examens qui furent pratiqués à cette époque et à la suite desquels un régime restrictif en glucides, puis un traitement par insuline, furent institués.

Le 15 novembre 1936 : Diurèse pro die 2.500 cent. ; glycosurie pro die 207 grammes ; cétonurie pro die 0 gr. 15. Il reçoit alors 2×15 , puis 2×20 unités jusqu'au 29 décembre 1936.

Depuis ce jour, on peut baisser progressivement l'insuline jusqu'à 2×5 unités le 15 janvier 1937. Cette dose sera continuée jusqu'à l'entrée du malade à l'hôpital Saint-André, sauf durant l'hospitalisation à Rochefort, du 4 au 13 mars 1937, pendant laquelle l'insuline fut supprimée (glycosurie quotidienne de 85 grammes).

Entre temps, le 13 mars 1937, il est réformé à l'hôpital maritime de Rochefort, pour « diabète hypophysaire de forme sévère ». Le 19 mars 1937, il entre dans le service de M. le Professeur Mauriac, salle 45.

Etat du malade à son entrée. — Le facies est typique : c'est un acromégale: prognatisme inférieur, avec grosses lèvres, grosse langue (6 cent. de large) ; les ailes du nez sont épaissies et élargies ; les mains, et plus particulièrement les doigts, sont aplatis et épais ; l'extrémité des doigts est presque carrée, les ongles sont bombés en verre de montre ; le même aspect se retrouve au niveau des pieds mais à un degré moindre. Poids : 78 kilogrammes. Taille : 1 m. 70.

La denture est mauvaise : mais il n'y a pas de troubles digestifs bien nets ; le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal ; la rate n'est pas percutable. La pointe du cœur bat dans le VI^e espace en dedans du mamelon ; auscultation normale ; pouls petit, régulier à 68 ; pression artérielle 14-7, indice 1,5 (Pachon).

En dehors de l'appétit génésique diminué, nous ne trouvons rien à retenir dans la sphère nerveuse, ni dans le système urinaire. Les troubles de la vue ont été rapidement améliorés par le traitement.

Un examen pratiqué par le Docteur Duthil à l'entrée du malade à l'hôpital n'a rien décelé d'anormal.

Cet homme était diabétique ; mais au moment de son hospitalisation, avec deux fois cinq unités d'insuline par jour, la glycosurie était réduite à 1-2 grammes en vingt-quatre heures ; sans insuline et avec un régime de 60 grammes de glucides la glycosurie variait de 15 à 40 grammes.

Antécédents. — Cet homme, qui a fait la guerre 1914-1918 et divers séjours dans les pays tropicaux, ne signale aucun antécédent pathologique. Il est veuf, a deux enfants bien portants, il a deux frères et trois sœurs, tous bien portants. Ses parents sont morts âgés. Aucun cas de diabète n'est à relever parmi ses ascendants et ses collatéraux.

Pendant les premiers jours de son hospitalisation, furent pratiqués divers examens (radiographies, examens chimiques), puis un traitement par irradiation hypophysaire fut institué.

La glycémie basale fut mesurée fréquemment : elle était aux environs de 1 gr. 80 en février, de 3 gr. 50 en avril, de 2 grammes en juin.

Aussi bien pour améliorer l'acromégalie que pour lutter contre le diabète le malade fut confié le 26 mars au service de M. le Professeur Rechou, pour qu'il lui soit fait une radiothérapie hypophysaire. M. le Docteur Tandonnet institua le traitement suivant : 200 r par séance, trois séances par semaine, pour arriver à un total de 2.000 r moitié sur un champ hypophysaire droit, moitié sur un champ hypophysaire gauche ; les constantes étant les suivantes : T. C. = 20 Kv. ; D. = 40 cm. ; F. = 2 mm. de cuivre + 1 mm. d'aluminium ; I. = 3 m.a.

Pendant tout ce traitement, qui devait durer trois mois, le sujet fut soumis à un même régime alimentaire, mais les doses d'insuline varièrent ; le médicament fut même par instant supprimé.

Avant d'entreprendre la radiothérapie, l'insuline fut suspendue, la glycosurie monta à 83 grammes. Alors commença le traitement électrique. La glycosurie ne fut nullement améliorée et monta à plus de 150 grammes avec 3 l. 250 au lieu de 2 litres. Nous reprîmes alors l'insuline (2×20 unités) le 19 avril ; aucune modification. Il existe une insulino-résistance évidente.

Nous nous décidons à intensifier le traitement radiothérapique.

Le 21 avril 1937, M. le Professeur Wangermez complète les deux champs hypophysaires à 2.000 r chacun, et ajoute un champ frontal de 2.000 r et un champ postérieur de 2.000 r (les constantes restant les mêmes). Le traitement est ainsi poursuivi, au même rythme de trois séances par semaine, jusqu'au 23 juin 1937.

Devant la hausse persistante de la glycosurie, nous portons la dose d'insuline à 80 unités à partir du 8 mai, 100 unités à partir du 25 mai, sans résultat net d'ailleurs, la glycosurie se maintenant toujours au-dessus de 100 grammes par jour.

Nous augmentons alors de 20 unités (2×60) la dose d'insuline tout en continuant la radiothérapie. Immédiatement la glycosurie commence à baisser, et tombe progressivement à zéro le 22 juin. On diminue alors la dose à 100 unités le 23 juin, puis à 90 unités le 29 juin, la glycosurie se maintenant aux environs de 10 grammes par jour.

Le 6 juillet, T... quitte l'hôpital et rejoint sa région natale.

En octobre, nous recevons de ses nouvelles grâce à l'amabilité de son médecin traitant : 40 unités par jour sont encore nécessaires, mais suffisent à maintenir l'aglycosurie.

Cette observation a trait à un nouveau cas d'acromégalie associée à un diabète sucré important, avec acidose.

Soumis à un régime de 60 grammes avec 10 unités d'insuline le malade urinait 15 à 40 grammes de sucre. On lui appliqua des séances de radiothérapie sur 2 champs (2.000 r en tout). On vit monter le sucre à 150 grammes ; en intensifiant le traitement par 4 champs (8.000 r en tout) on réduisit à nouveau le sucre à 0, en usant de 40 unités d'insuline.

Le traitement s'est donc accompagné d'une recrudescence passagère de la glycosurie.

OBSERVATION VII

(L. Langeron, R. Desplats, M. Paget, A. Danes)

Acromégalie avec diabète calcique. Signes d'hypertension intracranienne et déformations de la selle turcique. Amélioration par la radiothérapie. Apparition d'un diabète sucré. Radiothérapie à nouveau. Disparition rapide du diabète.

S... Louis (1932, H1 02), 32 ans.

Pas d'antécédents particuliers ; marié, 3 enfants en bonne santé ; forte constitution ; pas d'éthylisme, pas de syphilis connue.

Vient consulter pour névralgies et sensations d'arrachement dans les yeux ; à ce moment fond d'œil normal (Prof. Thilliez) et rien dans les urines.

Envoyé dans le service en mars 1932 ; le faciès caractéristique frappe immédiatement ; sa mère qui ne l'avait pas vu depuis deux ans l'a trouvé changé et vieilli ; élargissement des narines, des régions sus-orbitaires et de la base du nez, prognathisme, évoquent immédiatement l'idée d'acromégalie ; les extrémités des membres supérieurs sont élargies ; la voix est devenue plus grave depuis cinq à six mois ; les désirs génitaux sont nuls et l'impuissance complète ; les fonctions viscérales sont normales, à part quelques douleurs vagues après les repas ; taille de 1 m. 76, pointure des pieds 43, tour de la tête 57 (il n'a pas remarqué qu'il fut obligé d'augmenter la pointure de ses chapeaux ni de ses souliers).

L'examen somatique est négatif, la tension artérielle de 15/9. Il se plaint d'une céphalée continue avec crises paroxystiques au cours desquelles il a l'impression d'un arrachement oculaire ; la vue est trouble, la diplopie fréquente.

Le B.-W. est négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien ; ce dernier est d'ailleurs entièrement normal ; une radiographie de la selle turcique montre un agrandissement notable avec altération des contours osseux.

Le diagnostic d'acromégalie n'est donc pas douteux avec comme cause très probablement une tumeur hypophysaire ; à noter qu'à ce moment l'examen oculaire est négatif.

Le métabolisme basal est normal $+ 2,8 \%$; la calcémie est de 90 milligrammes $\%$ mais avec un bilan calcique très négatif : ingesta, 2 gr. 310 de calcium par jour ; excréta, 2 gr. 521 pour les matières fécales et 0 gr. 549 pour les urines, soit en tout 3 gr. 070, soit $- 0,760$. Il y a donc un véritable diabète calcique à porter au passif du syndrome hypophysaire.

Le malade est traité par la radiothérapie exclusivement ; il reçoit 20 séances de 500 R 4 mm. d'aluminium, régions frontale et temporale, en tout 10.000 R (environ 5.000 r) en mars 1932 (0,20 d'étincelle équivalente 5 mm. d'alum.).

Le 17 mai 1932, après cette première série de radiothérapie, on note une amélioration manifeste, la céphalée a entièrement disparu, les crises douloureuses et les troubles oculaires également ; objectivement il semble que le masque acroméganique soit en voie de régression, en tout cas les dents supérieures viennent au contact des inférieures, ce qui n'était pas auparavant, le prognathisme a donc diminué.

Le 29 juin, le malade a eu à nouveau 14 séances de radiothérapie (7.000 R.) ; les crises ont fait une légère réapparition, les fonctions génitales sont toujours absentes ; l'état général est satisfaisant. Les bosses frontales ont diminué, les mains sont redevenues à peu près normales.

En juillet l'examen des yeux montre une atrophie papillaire partielle avec acuité de 7/10.

Un nouveau bilan calcique est fait : ingesta, 1 gr. 567 ; excréta, 0,816 fécal et 0,076 urinaire ; soit une positivité de 0 gr. 675 avec cependant une ingestion calcique bien inférieure à celle du bilan calcique antérieur.

En septembre 1932, apparition de signes diabétiques coïncidant avec un retour de la céphalée et des troubles visuels : soit intense, polydypsie et polyurie. L'amélioration morphologique persiste.

La glycémie est alors de 2 grammes.

La glycosurie de 104 grammes par litre avec 5 litres d'urine. Il existe dans les urines 18 0/00 de corps acétoniques.

Ce diabète est d'ailleurs très sensible au régime : on note le 3 octobre, avec un régime comportant un taux fixe de 150 grammes de sucre par jour : glycémie 1,36 ; glycosurie, 36 gr. 0/00 et 73 par jour.

A partir du 3 octobre 1932, le malade est mis à un régime fixe, comportant environ 80 à 100 grammes de sucre par jour et il est de nouveau soumis à la radiothérapie de la façon suivante :

8 octobre : Radiothérapie pénétrante 0,40 d'ét. eg. (10/10 Cu), 500 R. sur chaque région temporale.

10 octobre : Id. sur chaque région frontale.

13 octobre : Id. sur chaque région temporale.

15 octobre : Id. sur chaque région frontale.

22 octobre : Id. sur chaque région temporale.

25 octobre : Id. sur chaque région frontale.

27 octobre : Id. sur chaque région temporale.

5 novembre : Id. sur chaque région frontale.

En tout 2.000 R. sur chaque région frontale et 2.000 R. sur chaque région temporale (environ 2.000 r en tout).

Le 7 octobre, on note : diurèse, 1,540 ; glycosurie 23,40 0/00 : 36 par jour.

Le 20 octobre : atrophie papillaire partielle ; acuité : D. 5/10 ; G. 3/10 ; nystagmus horizontal léger ; pas de troubles de la musculature intrinsèque ni extrinsèque ; pas de rétrécissement du champ visuel.

Le 20 octobre, on note : glycémie, 1,21 ; glycosurie 2,10 0/00, diurèse 1,520 ; acétonurie 0,009 %.

L'état général est excellent, les maux de tête ont complètement disparu ; le régime est progressivement élargi et à la fin novembre 1932, ne comporte aucune restriction autre que celle du sucre en nature.

Il note une circulation meilleure au niveau de ses extrémités, les mains se refroidissent beaucoup moins.

Le 2 décembre 1932, on note : après 8 séances de radiothérapie terminées le 5 novembre et un régime normal, à part le sucre en nature qui est toujours proscrit : glycémie 1,09 ; azotémie 0,38 ; glycosurie 0 ; diurèse de 2 litres environ.

Le malade se sent bien, disparition complète de la céphalée, pas de troubles visuels ; il qualifie son état de « résurrection ».

Un seul point noir, l'absence d'érections et de désirs génitaux. Il n'y a plus ni polydypsie, ni polyphagie.

Une rechute en mars 1933, avec réapparition des douleurs, fléchissement de l'état général et légère glycosurie, a été rapidement enrayée par la radiothérapie.

Autre cas d'acromégalie traitée par de fortes doses de rayons à plusieurs reprises, sur plusieurs champs (5.000 r, puis 7.000 r, puis 2.000 r). Après le deuxième traitement, apparition d'un diabète assez important avec, pour un régime de 150 grammes d'hydrates de carbone, une glycosurie à 73 grammes sans grosse hyperglycémie. L'intensification du traitement fait disparaître à peu près complètement le sucre.

Le diabète s'est donc installé consécutivement à la radiothérapie. Il a disparu lors de nouvelles séances.

OBSERVATION VIII (inédite)

(due à l'obligeance de M. le Professeur Savy)

Diabète acidotique chez un sujet jeune avec amaigrissement considérable. Insuline à fortes doses par intermittence, persistance de l'acétonurie. Traitement radiothérapique. Amélioration notable de l'état général. Disparition de l'acétonurie.

Le malade Jean B..., âgé de 36 ans, mécanicien de profession, entre le 23 septembre 1937 au pavillon N, à l'hôpital Edouard-Herriot, envoyé par le Professeur Savy, avec le diagnostic de diabète insulino-résistant en apparence.

Les antécédents pathologiques du malade se résument en : un croup contracté à l'âge de 6 ans, paludisme et dysenterie contractés en Algérie où le malade a fait un séjour de six ans (à cette époque il aurait subi une légère atteinte hépatique ?).

Rentré en France en 1925 il garde une santé excellente durant dix ans. Son diabète débute en 1935 et son premier symptôme fut un amaigrissement de 14 kilogrammes en quelques mois, accompagné de polydypsie. Malgré un régime sévère il eut un début de coma qui fit entreprendre un traitement insulinique.

En 1936, l'acétone et l'acide diacétique apparaissent dans les urines et restent constants depuis, ainsi qu'une odeur acétonémique de l'haleine.

Pendant quelque temps le malade ingère de fortes doses de bicarbonate de soude qui auraient déclenché des troubles digestifs (brûlures gastriques, régurgitations acides, anorexie); ces troubles disparaissent lorsque cesse l'usage du bicarbonate.

Il a reçu, avant son entrée dans le service, l'insuline d'une façon irrégulière, quand il le jugeait à propos (jusqu'à 80 unités par jour). Ce traitement a amélioré son état général sans modifier la glycémie ni la glycosurie. Plusieurs marques d'insuline ont été utilisées.

Pendant le mois qui précède son entrée dans le service, le malade a maigri de 4 kilogrammes.

A son entrée, le malade accuse de l'asthénie ainsi que de la polydypsie, polyurie et polyphagie. Il pèse à ce moment 64 kilogrammes.

L'examen des appareils pulmonaire, cardiovasculaire et du système nerveux ne révèlent rien d'anormal. Sa tension artérielle est de 11 sur 6,5. Les seuls faits anormaux que l'on constate sont : une légère odeur acétonémique de l'haleine et un pityriasis.

Il est mis au régime restreint d'hydrates de carbone et reçoit dès son entrée 40 unités d'insuline pendant deux jours.

Le 25 septembre 1937, les examens de laboratoire montrent :
Diurèse, 5 l. 200.

Glycosurie 92 gr. 30 0/00 ; 479 gr. 96 par 24 heures.

Glycémie, 4 gr. 10.

Acétone, présence.

Ac. diacétique, néant.

Le malade reçoit dès lors 80 unités d'insuline par jour.

Le 29 septembre 1937 :

Diurèse, 2 l. 900.

Glycosurie, 60 gr. 0/00 ; 174 gr. par 24 heures.

Glycémie, 3 gr. 17.

Acétone, présence.

Ac. diacétique, néant.

Le 1^{er} octobre, début du traitement radiothérapique de l'hyphophyse.

Il reçoit en 9 séances, du 1^{er} au 20 octobre, 1.800 r en tout, en raison de 200 r par séance sur trois portes d'entrée, deux temporales et une frontale, rayonnement filtré sur 5/10 Cu + 10/10 Al., 200 kilovolts, 4 milliampères, petit localisateur 7×10, distance 40 cm., durée 3'50".

Voici les résultats des examens de laboratoire successifs.

Insuline 100 unités par jour.

	le 8 oct. 1937	le 15 oct. 1937
	—	—
Diurèse	4 litres	3 l. 100
Glycosurie 0/00.....	31 gr.	45 gr.
— par 24 h.....	124 gr.	139 gr. 50
Glycémie	4 gr. 05	2 gr. 93
Acétone	néant	traces faibl.
Ac. diacétique.....	traces	néant

Le malade quitte le service le 20 octobre, les examens de laboratoire montrant une amélioration indiscutable.

Chez lui, le malade reçoit 80 unités d'insuline quotidiennes jusqu'au 15 janvier 1938. Revu en consultation entre temps, les examens de laboratoire indiquent :

	le 23 nov. 1937	le 20 déc. 1937
	—	—
Glycémie	5 gr. 14	3 gr. 15
Diurèse	3 l. 500	2 l. 600
Glycosurie 0/00.....	47 gr. 30	32 gr. 70
— par 24 h.....	165 gr. 50	85 gr. 02
Acétone	traces	néant
Ac. diacétique.....	néant	néant
Albumine 0/00.....		0 gr. 10

A partir du 15 janvier 1938 le malade reçoit 60 unités d'insuline en une seule fois le soir. Il avait repris une quinzaine de kilogrammes.

Revu le 24 mars 1938 par le Docteur Girard, à l'occasion d'un coryza avec sinusite. Il a perdu 3 kilogrammes et vient dans un état précomateux.

Le Docteur Girard lui injecte dans son cabinet 60 unités d'insuline.

A noter que le malade se fait lui-même les injections d'une façon très irrégulière, semble-t-il.

Revient consulter le 28 septembre 1938.

A repris son métier de garagiste. Son poids se maintient à 69 kilogrammes.

Reçoit toujours 60 unités d'insuline, faites à midi. Mange bien, pas de soif, bon état général.

A l'examen, tension artérielle 13 1/2 sur 9. Présence de sucre dans les urines.

Rien à signaler par ailleurs.

Est mis à 40 unités d'insuline protamine zinc.

Il s'est agi d'un grand diabète acidosique qui semble avoir tiré profit de la radiothérapie hypophysaire (1.800 r par 3 portes d'entrée), puisque avec 80 unités la glycosurie a passé de 174 grammes à 85 grammes, soit donc diminuée de moitié dans les semaines qui ont suivi la fin des irradiations. La glycémie est restée à peu près au même chiffre.

On peut compter ce cas parmi les succès de la méthode.

OBSERVATION IX (inédite)

(due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé Croizat)

.Diabète bronzé grave. Légère insulino-résistance. Radiothérapie hypophysaire. Pas d'action sur la tolérance à l'insuline. Amélioration de l'état général. Reprise des séances d'irradiation. Céphalées intenses.

Marcel A..., 36 ans, manoeuvre, entre dans le service du Docteur Cordier, à l'Hôpital Edouard-Herriot, le 9 avril 1935, envoyé par l'infirmerie de porte où il était amené pour syndrome douloureux abdominal. A son entrée on constate la présence du sucre et de corps cétoniques dans l'urine et l'on pratique une injection de 60 unités d'insuline.

Antécédents héréditaires et collatéraux : aucun renseignement ne peut être obtenu.

Antécédents personnels : le malade a eu la rougeole et la scarlatine dans son enfance. Il a accompli trois ans de service militaire et a toujours eu une bonne santé jusqu'en 1935. Aucun antécédent tuberculeux ni vénérien.

Bien que l'interrogatoire soit difficile dans ce sens, il semble qu'on se trouve en présence d'un ancien éthylique qui a dû par la suite réduire cet éthylisme du fait des troubles digestifs. Il est marié, a un enfant de 9 ans, en bonne santé.

L'affection actuelle a débuté il y a quelques mois par de la polydypsie. Depuis trois semaines surtout se sont installés des troubles de la série diabétique : polydypsie importante, obligeant le malade à se relever la nuit pour boire, polyurie en rapport avec cette polydypsie. Pas de polyphagie, mais amaigrissement très rapide. Le malade déclare avoir perdu 8 kilogrammes. En outre apparaissent des troubles digestifs (digestion pénible accompagnée de ballonnement abdominal qui s'est accentué surtout ces derniers jours, constipation opiniâtre). Depuis quelques jours le malade se sent abattu et en proie à une torpeur invincible. Hier matin (8 avril) il a vomi pour la première fois.

Ces troubles ont obligé le malade à cesser son travail depuis deux jours. Il entre alors à l'hôpital.

A l'entrée : Malade considérablement amaigri, paraissant dans un état précachectique. Son visage, ses mains et ses pieds sont le siège d'une érythrémie où entre des éléments de cyanose diffuse, des placards localisés de pigmentations brunes. On ne saurait mieux comparer la teinte du visage, à la fois ocre et violacée, qu'à celle d'un sioux.

Cette teinte serait d'apparition récente, environ une quinzaine de jours.

L'examen des appareils pulmonaire, cardio-vasculaire et du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Tension artérielle : 15 1/2-9 1/2.

Examen de l'appareil digestif : La denture est en mauvais état avec de nombreux chicots. Il existe un semis de vésicules sur la voûte palatine ; pas traces de leucoplasie. La langue est sèche, rôtie, pas d'odeur acétonique de l'haleine. L'abdomen est ballonné. La peau est sèche et desquame. Il n'y a pas de circulation veineuse collatérale. La palpation de l'hypocondre droit et de l'épigastre réveille une douleur localisée. Il semble que le foie soit hypertrophié. Les urines renferment un disque moyen d'albumine et une quantité importante de sucre.

Il s'agit donc vraisemblablement d'un diabète bronzé d'installation rapide avec apparition, depuis trois semaines, de signes d'acidose.

Poids du malade à son entrée dans le service : 56 kgr. 150.

Dès son entrée on institue un traitement insulinique : 60 unités quotidiennes en deux fois pendant 4 jours et 100 unités quotidiennes à partir du cinquième jour.

Voici quelques résultats des dosages pratiqués pendant le premier mois de son séjour à l'hôpital.

Dates	10 avril	15 avril	18 avril	26 avril
Diurèse	3 l. 200	2 l. 700	2 l. 100	4 litres
Glycosurie				81 gr. 6
Glycémie	3 gr. 10	2 gr. 71		2 gr. 83
Acétone	présence		traces	0

Après un mois de traitement à l'insuline le malade est mis à un régime alimentaire équilibré à peu près à 140 grammes d'hydrates de carbone par jour.

On réduit la quantité d'insuline à 80 unités.

Depuis le 18 mai 1935 jusqu'au mois de janvier 1936 le malade reçoit un traitement insulinique de 80, 60, 80 puis 90 unités d'insuline quotidiennes (Byla ou endopancrine ou insuline danoise) et un régime comprenant d'une façon approximative respectivement 140, 70, 92 et 100 grammes d'hydrates de carbone par jour. Pendant tout ce temps, la glycosurie qui, pendant les premières semaines se maintenait aux environs de 80 grammes par jour, monte petit à petit pour atteindre 150 grammes par jour le 2 janvier.

La glycémie reste aux environs de 3 grammes, son taux oscillant entre 2 gr. 60 et 3 gr. 82.

Le poids du malade passe progressivement de 56 kgr. 150 à 64 kgr. 900 le 25 janvier, se maintenant pour la plupart du temps aux environs de 62 kilogrammes à partir du mois de mai jusqu'à fin novembre 1935.

En raison de la persistance d'une glycosurie importante et de la difficulté d'augmenter les doses d'insuline mal tolérée au delà des chiffres utilisés, on se décide à essayer la radiothérapie hypophysaire.

Le malade reçoit, entre le 25 janvier et le 12 février, six séances de radiothérapie hypophysaire. 300 r au total, soit 50 r par séance, par deux portes d'entrée : temporale droite et gauche, rayonnement filtré sur 5/10 Cu + 10/10 Alum., 200 kilovolts, 4 milliampères. Pendant ce traitement, et jusqu'au 10 mars 1936, le malade reçoit environ 70 grammes d'hydrates de carbone par jour et 90 unités d'insuline en deux injections, 45 unités le matin, 45 unités le soir. Sa glycémie oscille entre 3 gr. 70 et 3 gr. 40 en s'abaissant progressivement. La glycosurie, par 24 heures, baisse de 104 grammes le 25 janvier, à 88 grammes, pour remonter à 99 grammes le 10 mars. A cette date apparaissent brusquement de petits accidents d'hypoglycémie (tremblement, faim douloureuse, palpitations cardiaques). Depuis qu'on l'a ramené à 80 unités d'insuline par jour (en deux fois : 45 unités avant midi, 35 unités avant le repas du soir) ces accidents n'ont pas reparu.

L'état général du malade reste sans grand changement. Son poids a augmenté et oscille entre 64 kgr. 500 et 65 kgr. 900.

Le 2 avril 1936, en raison des bons résultats apparents mais partiels de la radiothérapie hypophysaire, on décide une reprise des séances d'irradiation.

Deux séances sont pratiquées : le 2 et le 9 avril avec une dose double que précédemment, soit 100 r par séance, dans les mêmes conditions techniques. Ces séances ont dû être interrompues à cause des céphalées intenses survenues en particulier après la deuxième séance.

Du 11 avril au 23 juillet le malade reçoit 70 unités d'insuline par jour, en deux fois : 40 unités le matin, 30 unités le soir, avec un peu plus de 65 grammes d'hydrates de carbone préformés. Son état général est bon, sans polyphagie ni polydypsie marquées. Son poids reste stationnaire.

A ce moment (23 juillet 1936) on augmente la dose d'insuline à 80 unités par jour en deux fois, puis le 6 septembre à 90 unités en deux fois jusqu'au 2 octobre.

La glycosurie pendant tout ce temps (avril-septembre) oscillait entre 67 grammes et 100 grammes par jour et baisse à 40 grammes par jour après l'augmentation de la dose d'insuline. Le régime reste le même.

Le 2 octobre 1936, le malade se plaint d'accidents survenus après le repas du soir et rappelant l'hypoglycémie (faiblesse, vertiges). Il a engraisé et ne se plaint plus de soif. On essaye de réduire, en raison des accidents, l'insuline à 80 unités par jour et on enrichit le régime en sucre en donnant une double ration de pain de régime.

Depuis, il reste à peu près stationnaire, soumis à un régime alimentaire équilibré à 75 grammes d'hydrates de carbone environ par jour ; sa glycémie aux environs de 3 grammes ; la glycosurie entre 30-40 grammes par jour, et la diurèse entre 1 l. 500 et 2 l. 500.

Son poids varie entre 64 kgr. 500 et 66 kilogrammes.

A sa sortie, le 16 septembre 1937, il pèse 64 kgr. 300.

Ce diabète bronzé fut d'abord mis à un régime approximatif de 100 à 150 grammes d'hydrates de carbone avec des quantités d'insuline allant de 80 à 90 unités. La glycosurie se maintint entre 80 et

150 grammes, la glycémie autour de 3 grammes. Le diabète allait en s'aggravant, on restreint le régime à 70 grammes d'hydrates de carbone environ, et l'on porte la quantité d'insuline à 90 unités ; le sucre restait encore à 100 grammes au commencement des irradiations. Ultérieurement il tomba à 30-40 grammes, soit plus de la moitié, avec 80 unités d'insuline. Les irradiations furent d'ailleurs très faibles (300 r) une première fois. Une seconde tentative dut être abandonnée en raison des céphalées tenaces qui apparurent dès les premières secousses.

Malgré les faibles doses, il semble que le traitement ait eu une certaine efficacité.

OBSERVATION X (inédite)

(due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé P.-P. Ravault)

Diabète. Sujet jeune. Amaigrissement. Nécessité des fortes doses d'insuline. Radiothérapie. Diminution notable de la glycosurie et de la glycémie. Abaissement de la dose d'insuline. Reprise du poids. Nouvelle série interrompue par le départ du malade.

Pierre L..., âgé de 26 ans, maçon, entre dans le service le 6 janvier 1937, envoyé par le Docteur Clavez, de Trévoux, pour diabète.

Aucun antécédent pathologique. Père mort à la guerre. Mère décédée d'une affection indéterminée. Ses deux sœurs et son frère sont en bonne santé. Dans sa famille, on ne trouve pas trace de diabète ni d'arthritisme. Le malade n'est pas marié ;

nie l'éthylisme ; n'a jamais eu de maladies vénériennes. Etant enfant, il a eu la coqueluche.

Aucun autre antécédent pathologique.

L'affection actuelle aurait débuté il y a un an et demi. Le premier symptôme en date fut la polydypsie, accompagnée d'une polyurie ; pas de polyphagie. A la même époque le malade a présenté de la stomatite, ainsi qu'une balanite transitoire. Pas d'autres manifestations cutanées : pas de prurit. Pas de troubles de la vue. Il se plaint ces derniers temps de légers troubles de la marche (faiblesse des membres inférieurs), mais surtout il a constaté un amaigrissement considérable : 10 kilogrammes en trois semaines. (Il pesait 73 kilogrammes il y a un mois, actuellement son poids est de 63 kilogrammes.)

En raison de cette asthénie et de l'amaigrissement il vient consulter le Docteur Clavez qui découvre la glycosurie. Un dosage du sucre urinaire a montré une glycosurie de 52 grammes par litre. Son médecin l'envoie alors à l'hôpital.

A l'entrée : Malade a un bon aspect général. Il est apyrétique. Les urines claires, abondantes (7 l. 500 par 24 heures) ; présence du sucre et d'albumine. Actuellement on ne trouve pas d'acétone, mais il y a quelques jours on a noté sa présence.

Appareil digestif : Pas de troubles digestifs. La bouche est sèche, la langue saburrale, l'haleine légèrement fétide ; la stomatite a disparu. L'abdomen est souple, le foie et la rate ne sont pas perçus.

Système nerveux : Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Pas de troubles oculaires.

L'examen des poumons et du cœur ne révèle rien d'anormal. La tension est à 11/6.

Rien à signaler par ailleurs.

Le malade est soumis à un traitement comportant une restriction des hydrates de carbone alimentaires et des injections quotidiennes d'insuline.

Durant tout son séjour à l'hôpital, les seules modifications à noter sont les résultats des examens chimiques, sanguins et urinaires et la modification du poids du malade, que nous présentons ci-dessous.

En raison de la persistance d'une importante glycosurie, malgré l'emploi de fortes doses d'insuline, on décide le 6 mars 1938 d'entreprendre la radiothérapie hypophysaire.

Le malade reçoit, entre le 7 et le 28 mars 1938, dix séances, sur deux champs latéraux alternativement, une séance tous les deux jours, dans les conditions techniques suivantes : courant de 200 kilovolts, 4 milliampères, filtration 5/10 Cu + 10/10 Al, petit localisateur, 200 r par séance.

Côté droit	Côté gauche
7 mars 1938. 200 r en 16'	9 mars 1938. 200 r en 16'
11 mars 1938. 200 r en 16'	14 mars 1938. 200 r en 16'
16 mars 1938. 200 r en 16'	18 mars 1938. 200 r en 16'
21 mars 1938. 200 r en 16'	23 mars 1938. 200 r en 16'
25 mars 1938. 200 r en 16'	28 mars 1938. 200 r en 17'

Soit 1.000 r par champ et 2.000 r au total.

A la suite de ce traitement, pendant toute la quinzaine d'avril, chute des chiffres de la glycémie (de 3 gr. à 1 gr. 89) et de la glycosurie (0 gr. 1 ou 2 grammes au lieu de 15 grammes par litre). Amélioration, suivie de rechute fin avril, puis d'une stabilisation aux environs de 2 gr. 39 pour la glycémie, et 15 gr. 34 0/00 pour la glycosurie. Il est à remarquer que l'amélioration signalée est obtenue simultanément à un abaissement de la dose quotidienne d'insuline, 120 unités nécessaires avant le traitement, 60 unités dans la période immédiatement suivante, puis 90 unités, remplacées actuellement par 40 unités d'insuline spéciale.

Peau et cheveux intacts.

On demande une nouvelle série. Celle-ci est pratiquée dans les mêmes conditions :

Côté droit	Côté gauche
29 déc. 1938. 200 r en 16'	31 déc. 1938. 200 r en 16'
3 janv. 1939. 200 r en 15'	5 janv. 1939. 200 r en 15'
7 janv. 1939. 200 r en 15'	9 janv. 1939. 200 r en 14'

Le traitement est suspendu le 9 janvier, le malade quittant le service le lendemain (10 janvier 1939).

Ce diabète grave, acidotique, semble avoir tiré un certain bénéfice de la cure radiothérapique (2.000 r au total par 2 portes d'entrée), mais il est difficile d'en analyser les résultats car l'instauration d'un traitement à l'insuline-protamine coïncide avec la période post-radiothérapique.

Nous trouvons dans la littérature médicale de nombreux échos qui prouvent que la physiothérapie de certaines formes du diabète n'est pas tellement exceptionnelle comme on aurait pu le croire d'après le nombre restreint d'observations que nous apportons.

Ainsi dans l'article de de Jong (in « Acta Medica Scandinavica ») nous trouvons ces phrases : « Dans la clinique médicale de l'Université de Groningen (communication personnelle du Professeur L. Polak Daniels) Meylor et Mook ont pu observer une insulino-résistance très importante chez une femme souffrant du diabète. Malgré des doses très grandes d'insuline, allant jusqu'à **440 unités par jour**, cette femme perdait des quantités considérables de glucose dans ses urines.

L'irradiation de la région hypophysaire a permis de diminuer ce dosage énorme et deux semaines après la première irradiation on a même pu supprimer toute injection d'insuline sans modifier le régime. »

Lors de la séance du 19 novembre 1937 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Rivoire et Pozzo di Borgo ont présenté un cas de diabète hypersensible à l'insuline ordinaire et traité par l'insulinate de prota-

mine. Or, il y a dans l'histoire de cette malade un second point intéressant. « Au cours de l'hiver dernier, ayant fait un examen somatique complet de la malade et ayant trouvé une selle turcique un peu augmentée de volume et entourée d'apophyses clinoïdes hypertrophiées, je décidai de faire irradier son hypophyse dans l'espoir de faire diminuer les symptômes de son diabète, en particulier son hyperglycémie et sa glycosurie qui persistaient, bien qu'atténuées, malgré l'insulinate de protamine. La malade reçut 7 séances de radiothérapie pénétrante, par trois champs, à la dose de 3.500 R (soit 1.750 r) en tout.

« En coïncidence avec ce traitement nous observâmes une amélioration très nette du diabète, amélioration qui s'accroît depuis. En mars 1937, la glycémie à jeun n'était plus que de 2 gr. 48 (au mois d'octobre 1936 elle oscillait aux environs de 4 grammes) ; il y a quelques jours, elle était de 0 gr. 90. La glycosurie s'est atténuée, et a disparu totalement à l'heure actuelle, malgré un régime normal, mais bien entendu avec toujours 80 unités d'insulinate de protamine une fois par jour. L'état général s'est transformé, la malade a engraisé considérablement et mène à l'heure actuelle une vie tout à fait normale. »

Dans la discussion qui suivit, Jacques Decourt dit avoir observé un fait semblable chez une fillette de quinze ans, atteinte de diabète grave. Mais l'amélioration obtenue n'a été que temporaire et ne s'est pas renouvelée lors de la reprise du traitement.

Nous savons d'autre part (pour l'avoir entendu de lui-même) que le Docteur Max Lévy ayant eu en clien-

tèle un cas de diabète insulino-résistant a obtenu des résultats très satisfaisants après quelques séances d'irradiation hypophysaire.

RÉSULTATS

DE LA RADIOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE

DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

Il nous a été possible de recueillir 9 observations détaillées de diabète sucré traité par la radiothérapie de l'hypophyse.

Sur ce matériel trois sont inédites, elles appartiennent respectivement au Professeur Savy, à M. Ravault et au Professeur Cordier et à M. Croizat.

La plupart concernent de grands diabètes acidotiques. Dans deux cas il s'agissait de diabètes bronzés (Obs. IV et IX) ; trois malades étaient, en plus, des acromégales (Obs. V, VI, VII).

Cette analyse est basée également sur des communications orales faites par MM. Meyler et Mook, Rivoire et Pozzo di Borgo, Decourt au sujet de malades traités par la méthode.

Nous avons rapproché de ces différents documents le cas d'hypophysectomie publié par Puech, Chabaz, Lobo-Onell et Lelu.

L'étude critique de ces faits n'est pas sans présenter certaines difficultés.

Tout d'abord la notion d'insulino-résistance est relative, comme nous l'avons exposé au chapitre précédent et nos protocoles sont loin de répondre tous à des cas d'insulino-résistance vraie, voire même à des glycosuries difficilement réductibles.

L'appréciation comparée des résultats est aussi rendue parfois très délicate, faute de renseignements sur les régimes suivis par les malades aux différentes phases de l'observation, où encore sur les marques d'insuline utilisées.

En matière de diabète il faut également compter avec les infidélités du malade au régime. Il faut aussi faire la part des fluctuations spontanées auxquelles peut être soumise l'évolution d'un diabète.

L'influence du régime et de l'insuline a à la longue une heureuse répercussion sur la tolérance glucidique, en sorte que, régulièrement traité, un diabète a souvent une naturelle tendance à s'améliorer. Cette notion doit être présente à l'esprit quand on veut établir le bilan des suites éloignées de la radiothérapie chez des malades qui, par ailleurs, ont continué leurs prescriptions alimentaires et insulinothérapiques.

Enfin, si la littérature est assez pauvre en publications concernant des échecs de la méthode, cela tient peut-être à ce que les essais infructueux n'ont pas mérité la chronique.

Compte tenu de ces remarques, peut-on, d'après l'analyse des observations, se forger une opinion sur

la valeur thérapeutique de l'irradiation hypophysaire ?

Il semble qu'en réservant le fait des causes d'erreur, et en ne faisant état que des résultats indiscutables, ce **traitement mérite une place dans l'arsenal antidiabétique.**

Sur les neuf observations relatées en détail, cinq ont eu un résultat appréciable (Obs. II, III, IV, VIII, IX), et parmi elles quatre ont bénéficié d'améliorations très importantes. Il faudrait y ajouter celles de Meylor et Mook, de Rivoire et Pozzo di Borgo.

Les cas V, VI, VII, X sont moins démonstratifs : trois d'entre eux sont des diabètes acromégaliques. Celui, rapporté oralement par Decourt, est également discutable.

Les heureux effets de la radiothérapie intéressent d'abord la glycosurie. Elle devient parfois infime par rapport à son taux initial (Obs. IV), ou en représente une simple fraction ($1/6^e$ dans les observations II, III ; $1/2$ dans les Obs. VIII et IX).

Les doses d'insuline peuvent être réduites dans certains cas favorables à la $1/2$ (Obs. II), au $1/3$ (Obs. IV), au $1/4$ (Obs. III), et cela même quand il s'est agi d'insuline protamine (cas de Rivoire et Pozzo di Borgo).

Le malade, dans certaines observations, manifeste des signes d'insulino-sensitivité à la suite du traitement.

L'amélioration de la glycosurie n'est pas toujours parallèle à la baisse de la glycémie. Cette dernière, malgré l'heureuse évolution du diabète, reste souvent élevée (Obs. II, IV, VIII) ; dans d'autres cas elle cède, au contraire, au traitement, diminuant de moitié (Obs. III). L'acétone disparaît.

Le poids, en règle générale, augmente et se relève de plusieurs kilogrammes.

L'action de la radiothérapie n'est pas toujours immédiate, elle ne se complète souvent qu'à la fin des séances, ou dans les semaines, les mois qui suivent (Obs. III, IV, VIII) ; elle va parfois en s'affirmant dans l'année qui succède.

L'amélioration post-radiothérapique est souvent précédée d'une exacerbation passagère du diabète (Obs. IV).

Les poussées glycosuriques post-radiothérapiques ont été en particulier notées dans les cas de diabète acromégalique (Obs. VI), elles ont pu apparaître chez un malade antérieurement aglycosurique (Obs. VII) ; l'intensification du traitement, malgré les doses déjà considérables employées contre l'acromégalie, a en général raison de ces glycosuries transitoires.

Dans l'ensemble, les diabètes avec acromégalie semblent, si paradoxal que cela paraisse, moins heureusement influencés que les diabètes sans manifestations hypophysaires associées.

Sans vouloir rabaisser la valeur de la méthode, il faut reconnaître qu'elle ne se révèle pas radicalement curative, et qu'en général elle laisse persister, même dans les cas les plus favorables, un certain chiffre de glycosurie.

Il n'en reste pas moins qu'une telle méthode s'est montrée un adjuvant utile à l'insulinothérapie dans des cas où l'action de l'hormone pancréatique demeurerait insuffisante.

L'irradiation hypophysaire mordance en quelque sorte le traitement insulinique et en multiplie l'efficacité.

MODE D'ACTION

Si les résultats de la radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré sont indéniables, beaucoup plus discutable est la question de son mode d'action.

On peut formuler à cet égard des hypothèses multiples, mais non suffisamment démontrées. Mystérieuses aussi sont les poussées hyperglycémiques et glycosuriques signalées plus haut et qui se produisent après la radiothérapie.

Elles amènent une augmentation temporaire de l'insulino-résistance ; ainsi dans l'observation VI où la suppression de l'insuline (10 unités) avant le début de l'irradiation augmenta la glycosurie de 25 grammes par jour, ce fait témoignant de l'insulino-sensibilité du malade à ce stade ; l'insulino-résistance apparut plus tard quand, en cours de radiothérapie, l'on fut contraint de mettre en jeu près de 120 unités pour combattre la glycosurie. Il s'agissait d'un diabète acromégalique, et l'on peut incriminer la coïncidence fortuite d'une de ces flambées d'hyperpituitarisme spontané que Cushing et Davidoff ont décrit dans l'acromégalie. Mais

l'existence de ces poussées diabétogènes après radiothérapie de l'hypophyse dans des cas de diabète simple plaide contre cette hypothèse et fait admettre le **rôle excitateur** possible des rayons X.

Il est cependant curieux de noter que ces exacerbations diabétiques ont été notées surtout chez des acromégales, où les doses radiothérapiques utilisées dirigées contre les troubles osseux, ont été très élevées, dépassant de beaucoup les doses de 25 à 50 r par séance, répétées deux à trois fois, que certains radiologistes considèrent comme excitantes. Rappelons, en effet, que 12.000 r furent administrés dans l'observation V, 8.000 r dans l'observation VI. Ces doses paraissent considérables.

TECHNIQUE

C'est dire toutes les inconnues qui planent encore sur la posologie des rayons X en matière de physiopathologie hypophysaire.

Dans le traitement du diabète sucré on n'atteint pas aux doses énormes qui ont été dirigées contre l'acromégalie. Certains auteurs américains (Johnson, Westra, Selle, etc.) déconseillent formellement de dépasser les chiffres de 750 r par champ dans le diabète sous peine de voir apparaître des troubles endocriniens.

Il est extrêmement difficile à l'heure actuelle d'apporter des règles précises, dans l'ignorance où nous sommes de la correspondance entre les doses et les réactions hypophysaires. Le coefficient individuel joue au premier chef et la surveillance du malade doit toujours guider le radiothérapeute.

Le mode d'administration intervient également.

La plupart des auteurs emploient les quatre portes d'entrée classiques, frontale, occipitale et temporo-pariétales, se contentant souvent d'irradier les deux portes latérales simultanément ou alternativement. Tout le rayonnement est centré sur l'hypophyse ou plutôt sur la région hypophysaire.

Delherm propose d'employer dans les cas où de fortes doses sont nécessaires les deux portes d'entrée latérales frontales et deux portes sino-maxillaires.

Condamin estime qu'avec trois portes d'entrée, quatre au besoin, on a la possibilité de donner une dose suffisante pour obtenir une action inhibitrice de l'hypophyse.

Quant au dosage, les doses que nous trouvons chez les différents auteurs apparaissent plutôt comme le résultat de l'empirisme ; elles sont d'ailleurs très variables. Mais cette variabilité des doses est un fait général en radiologie. Ainsi pour le cancer, par exemple, les mêmes réactions peuvent être obtenues avec des doses très différentes, variables du simple au double. La même observation s'applique à la radiothérapie nerveuse (névralgie, sciatique, etc.). En ce qui concerne l'hypophyse, **la variabilité des doses tient avant tout au facteur individuel et puis au manque de données sur la**

radiosensibilité des différentes cellules sécrétoires de l'hypophyse.

Cette réserve faite, nous faisons état des renseignements que le Professeur Ponthus a bien voulu nous donner. En moyenne, l'on pourrait utiliser des rayons très pénétrants, tension 200 kv., 4 mmA., filtration 20/10 Cu + 20/10 Al., en administrant à raison de trois séances par semaine, 150 à 200 r par séance et 2.000 r à 2.400 r par série, en utilisant deux ou quatre portes d'entrée alternativement. Ce traitement paraît logique à priori.

On surveillera le diabète d'une façon très attentive au moment de l'arrêt des irradiations et pour éviter un choc de retour, espacer les doses d'une manière progressive. On jugera ultérieurement de l'opportunité de soumettre à nouveau le malade à de nouvelles séries.

Des **accidents** ont pu être signalés, quelques-uns fréquents mais passagers, tel l'**alopécie** qui reste en général temporaire.

Dans deux de nos observations des **céphalées** intenses se sont produites au cours du traitement, elles ont pu faire interrompre le traitement dans le cas IX. Peut-être sont-elles symptomatiques d'une hypertension intracrânienne passagère par excitation des plexus choroïdes ?

CONCLUSIONS

I. — Les recherches physiologiques récentes tendent à accorder un rôle à l'hypophyse dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone.

Cette action hypophysaire s'exerce en connexion avec les autres glandes endocrines et en particulier le pancréas.

II. — Partant de cette idée théorique on a cherché à traiter le diabète en s'adressant à des moyens thérapeutiques visant à modifier le fonctionnement hypophysaire.

III. — Parmi ces derniers l'on a retenu l'irradiation de la région hypophysaire, qui a été utilisée dans plusieurs observations réunies dans cet ouvrage. La plupart ont trait à des diabètes sans manifestations cliniques d'hyperpituitarisme ; quelques-unes cependant concernent des cas de diabète associés à l'acromégalie.

IV. — Les résultats de la radiothérapie sont divers, mais dans l'ensemble encourageants.

L'irradiation diminue souvent dans une proportion importante le chiffre de la glycosurie, fait baisser la

glycémie, favorise l'augmentation du poids, tout en permettant la réduction des doses d'insuline.

Ces heureux résultats nous ont semblé probants dans la majorité des observations recueillies.

V. — On relève cependant des échecs de la méthode.

L'on ne peut parler le plus souvent de guérison radicale, mais plutôt d'une amélioration, rendant plus efficace le traitement insulinién.

Parfois, et en particulier dans les cas de diabète acromégalique, l'on assiste à des aggravations temporaires du diabète, qui ont cédé à la continuation du traitement. D'une façon générale l'influence des irradiations semble cependant avoir été moins complète dans ces cas d'acromégalie que dans le diabète simple, malgré les doses énormes de rayons ; l'acromégalie elle-même, pouvant d'ailleurs bénéficier, indépendamment de la glycosurie, de cette thérapeutique.

VI. — L'effet de la radiothérapie n'est souvent pas immédiat, même en dehors des aggravations temporaires parfois signalées. Les résultats se précisent souvent dans les mois qui suivent l'irradiation.

VII. — Les indications de la radiothérapie hypophysaire ont été jusqu'ici limitées et cette méthode ne semble pas destinée à remplacer actuellement l'insuline. Elle peut en être un utile adjuvant dans les cas d'insulino-résistance.

VIII. — La question des doses thérapeutiques à utiliser n'est pas encore définitivement mise au point ; un facteur personnel intervenant pour chaque malade.

Des accidents ont été observés avec des doses faibles dans l'une de nos observations et se sont manifestés par des céphalées ayant fait interrompre le traitement ; les doses réduites utilisées ont peut-être eu une influence excitatrice et hypertensive.

Le Président de la Thèse,
Paul SAVY.

Vu :
Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 10 Février 1939.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), RIBOT (A.) et BINET (Léon). — Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. (« C. R. de la Soc. Biol. », t. LXXXII, 1919, p. 788.)
- ALAJOUANINE (Th.), STEVENIN (H.), THUREL (R.), GAULTIER (M.). — Acromégalie avec diabète sucré, maladie de Basedow et cataracte. Etude des corrélations glandulaires. (« Société Médicale des Hôpitaux de Paris », 28 février 1936.)
- ALVAREZ (L.-M.). — Irradiation de la hypophyse en la diabetes grave. (« Arch. argent. enferm. apar. diges. », avril-mai 1937.)
- ANSELMINO. — Ueber die Wirkung des Kohlenhydratstoffwechsel-hormones des hypophysenvorderlappens auf dem Blut-zucker. (« Endocrinol. », 1937, 19,30.)
- Hypophyse, métabolisme des hydrates de carbone et diabète. (« Schw. Méd. Wochens. », 6 novembre 1937, p. 1061.)
- ANSELMINO, HÉROLD et HOFFMANN. — Hypophysenvorderlappen und Pankréas. (« Klinische Wochenschrift », N° 32, 12 août 1933, p. 1245.)
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Pankréatrope substanz aus dem Hypophysenvorderlappen. (« I et II Klinische Wochenschrift », N° 37, 16 septembre 1933, p. 1344.)
- Ueber einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlenhydratstoffwechsel und seine Störung beim Dia-

- betes mellitus. (« Klin. Wochens. », N° 29, 21 juillet 1934.)
- Zür Darstellung des Kohlenhydratstoffwechsel-hormones des Hypophysenvorderlappens. (« Endokrinologie », 1936, 17, p. 289.)
- Mise en évidence des hormones de la post-hypophyse à l'aide de l'ultra-filtration. (« Klin. Wochens. », 28 novembre 1936, p. 1750.)
- AUBERTIN. — L'insulino-résistance. (« Brux. Méd. », 26 janvier 1936.) (Y voir la bibliographie dans les tirés à part.)
- ARON (M.). — Recherches histo-physiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés. (« Bull. Biol. de France et de Belgique », t. LXV, 1931, p. 438.)
- ARON (M.). Van COULAERT, STAHL (J.). — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres endocriniens auxquels ils participent. (« Pr. Méd. », N° 105, 31 décembre 1932, p. 1981.)
- BALLERIN (B.-V.) et VINCENZETTO (C.). — Sulla radioterapia tubéro-ipofisaria del diabete mellito. (III^e Congr. ital. oto-neuro-oftal., Bologna, octobre 1932, in « Rev. d'Oto-Neuro-Oftal. », tome XI, N° 6, juin 1933.)
- BANSI (H.-W.). — Beziehung der Adénohypophyse zum Zuckerstoffwechsel und Diabete mellitus. (« Méd. Klin. », 3, 15 octobre 1937, p. 1404-1408.)
- BARISON (F.). — Morbo di Dupuytren e diabete guariti con radioterapia della ipofisi. (« Gior. di Psichiat. e di Neuropat. », N° 60, p. 45-64, 1932.)
- BARNES, SCOTT, FERRILL et ROGOFF. — Effects of partial adrenalectomy on experimental diabetes and on sensitivity to insulin. (« Proc. Soc. exp. Biology. and Méd. », 1934, p. 524.)
- BECK (H.-G.), SUTER (G.-M.). — Pituitary dwarfism with diabete mellitus. (« Endocrinology », 22, p. 115-119, janvier 1938.)

BERNARD et PAGET. — Sur un cas d'insulino-résistance vraie. (« Journ. Sc. Méd. », Lille, 1938, 24, 489.)

BINET (Léon), VERVE (Jean) et MESSIMY (R.). — Réactions endocriniennes chez les chiens atteints de diabète pancréatique expérimental. (C. R. Soc. Biol. », t. CXVI, 1934, p. 812.)

BINET (Léon). — Hypophyse et diabète. (« Pr. Méd. », N° 99, 1934, p. 2000.)

BINI (G.). — Ricerche istologiche sul sistema diencefale endocrino in casi di diabete mellito di origine pancreatico. (« Arch. per. le Sc. Méd. », N° 64, p. 511-548, novembre 1937.)

BOSCHI (G.). — Diabete mellito guarito colla radioterapia profonda dell' ipofisi. (« Gazz. d. Osp. », N° 50, p. 744-748, 9 juin 1929.)

— La mia cura del diabete mellito mediante la radioterapia della regione ipofisaria. (« Policlinica », N° 37, p. 581-583, 21 avril 1930.)

BOUCHERONDE. — Traitement hypophysaire dans certains cas de diabète pancréatique. (« Thèse », Bordeaux, 1937.)

CAHANE (Mares). — Aperçu sur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydrocarboné. (« Pr. Méd. », N° 29, p. 550-552, 10 avril 1937.)

CAMPOS (C.-A.), CURUTCHET (I.-L.), LANARI (A.). — C. R. de la Soc. de Biol., t. CXIII, 1933, p. 467. (Cité par Binet.)

CAMUS et ROUSSY. — La glycosurie hypophysaire. (« Paris Méd. », 4 avril 1914.)

CANNAVO (L.). — Insulino-résistenza e irradiazioni röntgen nella regione ipofisario. (« Policlinico » (sez prat.), N° 24, p. 1099-1106, 15 juin 1936.)

CANNAVO (L.) et BENINATO (R.). — Recherches sur la destruction par les rayons Roëntgen du lobe antérieur de l'hypophyse. (« Endokrinol. », juillet 1936, p. 389.)

- CANNAVO (Letterio). — Il diabete ipofisario. (Rome, édit. cult. méd., 1937.)
- CARNOT (Paul) et CAROLI (Jacques). — Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé. (« Soc. Méd. Hôp. de Paris », 18 juin 1937.)
- CASELLI. — Hypophyse et glycosurie. (« Riv. di Fréniatria », février 1900 (d'après Roger).
- CHABANIER (H.), PUECH (P.), LOBO-ONELL (C.), LELU (E.). — Hypophyse et diabète (à propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave). (« La Presse Médicale », N^{os} 47-49, 10-17 juin 1936.)
- CHIANCA. — « Réf. Ber. Phys. », t. LXVIII, 1934, p. 155 (cité par Rivoire).
- CHRZANOWSKI (B.) et GRZYCKI (S.-I.). — Das pankreatrope Hormon des Vorderlappens der Hypophyse und die Langerhanschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. (« Polska Gaz. Lek. », 3 novembre 1936, p. 871, et « Klin. Wochens. », 3 avril 1937, p. 488.)
- CLAAR (E.) et MALCANGI (L.). — L'insulino-résistenza, contributo clinico. (« Riforma Med. », 16 octobre 1937, p. 1471.)
- CLAUDE (H.) et BAUDOUIN (A.). — Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme. (« C. R. de la Soc. de Biol. », t. LXXII, 1912, p. 855 (cité par Binet).
- COLLIN (R.). — L'Hypophyse. (Nancy, 1933, p. 235.)
- COLLIN (R.), DROUET (P.-L.), WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — L'action histo-physiologique de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines et le problème de l'antagonisme entre l'hypophyse et le pancréas. (« Rev. Fr. d'Endocr. », t. X, N^o 4, 1932.)
- COLLIN (R.) et FONTAINE (T.). — Deux conceptions de la circulation porte-hypophysaire. (« Rev. Fr. d'Endocr. », N^o 14, p. 295.)

COLLIP. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Etat actuel de la question. (« Journ. Méd. Fr. », octobre 1936, p. 331.)

- Facteurs de l'hypophyse : diabétogène, thyrotropique, surrénalotropique et parathyrotropique. Substance diabétogénique. (« The J. of Am. Méd. Ass. », t. CIV, N° 10, 9 mars 1935.)

COLWELL. — Relations de l'hypophyse et du diabète sucré. (« Médecine », 1927, p. 1 (cité par Roger).

CULPEPPER (E.-E.), MADDER, HUTTON. — Traitment of essential hypertension and D. mellitus by irradiation of the pituitare and adrenal regions. (« Endocrinology », p. 236-242, N° 22, février 1938.)

DARNAUD. — Les variations de la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques. (« Europe Méd. », 1938, N° 3, p. 14.)

DAVIDOFF et CUSHING. — Etudes sur l'acromégalie ; métabolisme basal ; troubles du métabolisme des hydrates de carbone. (« Arch. of Int. Med. », 15 juin 1927, p. 673.)

DAVIS (B.-L.). — Relation of hypophysis, hypothalamus and autonomic nervous system to carbohydrate metabolism. (« Annals of Surg. », octobre 1934, p. 654.)

DELHERM (L.) et FISCHGOLD (H.). — L'irradiation fonctionnelle de l'hypophyse. Le diabète insulino-résistant. (Congrès Electro-Radiol. France, Paris, octobre 1937 ; Soc. Radiol.-Méd. France, 8 octobre 1937, N° 25, p. 611-619.)

- Nos premiers résultats de la roentgenothérapie fonctionnelle de l'hypophyse. (« Le Monde Médical », N° 926, 15 novembre 1938, p. 857-872.)

- L'irradiation hypophysaire dans le diabète insulino-résistant. (« Le Monde Médical », N° 907, 15 novembre 1937.)

DELHERM et LAQUERIERE. — (« Traité d'Electro-Radiothérapie », 1938, Masson & C^{ie}).

DOBRIN (M.), LUCINION (J.-H.). — Diabete treated by radiation of hypophysis. (« J. Florida M. A. », N° 21, juin 1935, p. 550-551.)

- DODDS et NOBLE. — Anterior Hypophyseal hormones. (« Brit. Med. Journ. », 24 octobre 1936, p. 824.)
- DUNAN (F.). — Du rôle de l'hypophyse dans la nutrition. (« Thèse médic. » de Paris, 1914 (cité par Binet).
- ELLSWORTH (H.-C.). — The antagonism between posterior lobe pituitary hormones and insulin. (« Jour. Pharm. a Exp. therap. », 1936, N° 56, p. 417.)
- ELMER, GIEDOSZ et SCHEPS. — Hypophyse antérieure et son action diabétogène et pancréatotrope. (« Acta Med. Scandinavica », N° 93, 18 novembre 1937, p. 487-498.)
- FALTA et HÖGLER. — « Klinische Wochenschrift », 27 septembre 1930 (cité par Rivoire).
- FALTA (W.) et BÖLLER. — Insulärer und insulin-resistenter Diabetes. (« Klin. Woch. », 1931, N° 10, p. 438.)
- FEHR (A.). — Experimentale Röntgenbestrahlung des Hypophyse bei Kaninchen. (« Schweiz. Med. Wochens. », 1936, p. 289-291.)
- FENZ. — Sur la fréquence des particularités du diabète insulino-sensible et insulino-résistant. (« Klin. Wochens. », 9 mai 1936, p. 681.)
- FICHERA (G.) et FERRARI (A.). — Sui rapporti fra ipofisi e pancreas. (« Pathologica », 15 octobre 1937.)
- FIESSINGER (N.). — Les syndromes hypophysaires. (« Journ. des Pratic. », 15, 22 et 29 février 1937, p. 97, 113 et 129.)
- FISCHER (A.) et ENGEL (N.). — La régulation automatique des fonctions hypophysaires. (III^e Journ. Méd. Inter., Paris, juin 1937.)
- FOGLIA (V.-G.), GERSCHMAN (R.), MARENZI (A.-D.), MUÑOZ (J.-M.), RIETTI (C.-T.). — L'aggravation du diabète pancréatique par l'extrait antéro-hypophysaire. (« C. R. de la Soc. Biol. », 1937, CXXVI, p. 152.)
- FRANCAVIGLIA (A.). — La irradiazione della regione temporale nella cura del diabete mellito. (« Rass. terap. e patol. clin. », décembre 1931, p. 705.)

- FRANCK (S.). — Pré-hypophyse et glande thyroïde après irradiation de l'hypophyse par les rayons X. (« C. R. Soc. de Biol. », 1937, t. CXXV, p. 580.)
- FRANK. — Case of diabetes mellitus with acromegaly ; question of role of pituitary body in pathogenesis of diabetes. (« Turk. tib. cem. mec. », 1937, N° 3, p. 323 et 333.)
- FUCCI (N.). — Contributo clinico sul valore della roentgenoterapia ipofisaria nel diabete mellito. (« Arch. di Radiol. », 1933, N° 9, p. 481-528.)
- Tratamento radioterapico dell diabete mellito. (« Archivio di Radiologia », mai-juin 1934.)
- FUKUI. — « Pflügers Arch. », t. CCX, 1925, p. 427 (cité par Rivoire).
- GAYET (R.). — Sur la nature hormonale des actions reconnues aux extraits de l'hypophyse. (« Rev. prat. Biol. appl. », novembre 1936, p. 321.)
- GOLDSCHMIDT. — Un cas d'acromégalie avec diabète mellitus ; contribution à la physiologie de l'hypophyse. (« Schweiz. Med. Wochens. », 24 août 1935, p. 766.)
- GRIFFITHS (W.-H.). — Insulin-resistance and artériovenous blood sugar difference. (« Clin. Sc. », N° 3, p. 91-104, avril 1938.)
- GRIPWALL. — Diabète et hypophyse après un cas d'acromégalie et de diabète à évolution spéciale. (« Acta Medica Scandin. », 9 juin 1937, p. 195.)
- HAUTEFEUILLE. — A propos de l'insulino-résistance. (« Rev. Fr. d'Endoc. », 1936, N° 14, p. 381.)
- HERBST (R.). — Insulin-résistant diabetes. (« Ztschrf. f. Klin. Med. », 1937, N° 133, p. 186-207.)
- HERXEIMER et CARPENTIER. — Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Zellinseler des Pankreas und die Insulinbildung nach gangenterbindung. (« Beitr. z. Path. Anat. u. allg. Path. », 1927, p. 270.)

HIMSWORTH (H.-P.). — Diabetes mellitus. The differentiation into insulino-sensitive and insulino-insensitive type. (« Lancet », 1936, 230, p. 127.)

HOUSSAY (B.-A.). — Hypofisis y diabetes. (« Rev. Assoc. Med. Arg. », 1930.)

HOUSSAY (B.-A.) et BIASOTTI (A.). — The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. (« Endocrinology », novembre-décembre 1931, p. 511.)

— Hypophysectomie et diabète pancréatique. (« Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie », t. XXXVIII, 1930, p. 250. Y voir la bibliographie jusqu'au début de 1930 : Pour les travaux ultérieurs on lira les comptes rendus de la Société Argentine de Biologie, résumé dans les C. R. de la Soc. de Biologie, t. CIV, 1930, p. 407, 1031, 1105, et t. CV, p. 121, 124, 126 ; t. CVI, 1931, p. 502 ; t. CVII, p. 733, 1193, 1195 ; t. CIX, 1932, p. 323 ; t. CXI, p. 472, 479, et t. CXII, p. 494, 497, 499 ; t. CXIII, 1933, p. 465, 469 ; t. CXIV, p. 82, 793, 795 ; t. CXV, 1934, p. 323, 325, 327 et t. CXVI, p. 449, 455, 898 ; t. CXXIII, 1936, p. 497-500 et p. 824-827.)

HUTTON. — « Illinois med. Journal », 1933, N° 64, p. 539 (cité).

JOHN. — « Journal Am. Med. Ass. », 1932, N° 99, p. 620 (cité par Chabanier, Puech).

— « Arch. Intern. Med. », 1926, N° 37, p. 489 (cité par Chabanier, Puech).

— Studies on anterior lobe of pituitary. (« Am. J. of Physiol. », t. 80, 1927, p. 100.)

— Hyperinsulinism. (« Journal of Am. Med. Ass. », 5 décembre 1931.)

JOHNSON (J.-B.), SELLE (W.-A.) et WESTRA (J.-J.). — Massive Roentgen irradiation of the hypophysis in experimental diabetes. (« Am. Journ. Roentgenol. », N° 39, p. 92-102, janvier 1938.)

- JONG (Jac.-J. de). — Un cas d'insulino-résistance. (« Acta Med. Scandin. », 30 octobre 1937, p. 342.)
- JOSLIN. — Treatment of diabetes mellitus. V^e éd., 1935, p. 486.
- JUMON. — Introduction à l'étude de l'endocrinologie. Physiologie de l'hypophyse. (« Le Bulletin Médical », N^o 21, 1937, p. 347.)
- KAHN (K.) et WALEDINSKAJA. — Wirkung der partiellen Pankreatomie auf den Blutzucker und die Histostruktur des Hypophysenvorderlappens. (« Arch. russes Anat. Hist. », 1936, t. XV, p. 121.)
- KAWENOKI (E.). — Contribution à l'étude du traitement du diabète insipide en particulier par les agents physiques. (« Thèse », Nancy, 1935.)
- KEPINOV (L.). — Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémisante du sang de chien diabétique. (« C. R. de la Soc. de Biol. », t. CXVI, 1934, p. 145.)
- Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. (« C. R. de la Soc. Biol. », t. CXVI, 1934, p. 883.)
 - Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les chiens dépancratés. (« C. R. de la Soc. Biol. », 1934, p. 940.)
 - L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. (« Presse Médicale », 7 octobre 1936, p. 1564.)
 - Rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans la genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental. (« Presse Médicale », N^o 85, 1936, p. 1652.)
- KLEIN. — Sur la thérapeutique du diabète sucré au point de vue moderne. (« Wien. Med. Woch. », 24 janvier 1931, p. 128 ; 14 février 1931, p. 228, et 21 mars 1931, p. 406.)
- KRAUSS. — « Beitr. path. Anat. », t. LXVIII, 1921, p. 258 (cité par Rivoire).

- KYLLIN (E.). — Le diabète antéhypophysaire avec hypertension en tant qu'entité morbide. (« Zeits. fur Klin. », t. XXVII, N° 1, 1^{er} janvier 1935, in « Presse Médicale », 9 octobre 1935.)
- LAALL et INNES. — Diabète mellitus et hypophyse. (« The Lancet », 9 février 1935.)
- LABBÉ (Marcel) et RENAULT (P.). — Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie. (« C. R. de la Soc. de Biol. », t. XCVI, 1927, p. 823.)
- LABBÉ (Marcel). — Les frontières du diabète. (« Nutrition », 1931, t. I.)
- LABBÉ (M.) et BOULIN. — L'insulino-résistance. (« Gaz. Méd. de France », 1^{er} janvier 1935.)
- Comas diabétiques insulino-résistants. (« Soc. Méd. Hôp. Paris », 22 mai 1931.)
- Comas diabétiques insulino-résistants. (« Soc. Méd. Hôp. Paris », 1934, N° 2, p. 79.)
- LABBÉ (M.). — Les diabètes insulino-résistants. (« Rev. Belge Sc. Méd. », mai 1931, p. 465.)
- LABBÉ (M.), ESCALIER (A.) et GILBERT-DREYFUS. — Acromégalie et diabète. (« Ann. Méd. », mars 1931, N° 29, p. 223.)
- LAMBARIDES. — Einige biologische Ergebnisse aus des Röntgenbestrahlung des hypophyse. (« Strahlentherap. », 1936, N° 56, p. 273.)
- LANGERON (L.). — Hypophyse, métabolisme des sucres et diabète. (« Journ. Méd. et Chir. prat. », 1^{er} avril 1936, et « Journ. de Méd. de Lille », avril 1936.)
- LANGERON (L.), DESPLATS (R.), PAGET (M.), DANES (A.). — Acromégalie, diabète calcique puis diabète sucré. Traitement radiothérapique. (« Revue Fr. Endocr. », juin 1933, p. 177-191.)
- LE GRAND (A.). — Les glycosuries nerveuses expérimentales (la glycosurie tubérienne). (« Thèse de Paris », 1925.)

LEREBOUILLET. — Diabète sucré guéri par la radiothérapie profonde de l'hypophyse. (« Paris-Médical », 20 juillet 1929, N° 29, p. 80.)

LHERMITTE et ROEDER. — Diabète glycosurique chez un vieillard de 80 ans. Ramollissement ancien sous-thalamique ; curieuse malformation de l'hypophyse. (« Revue Neurologique », Réunion des 2-3 juin 1922.)

LOEB. — Hypophyse et diabète sucré. (« Zentralbl. f. Inner. Med. », 1898 (cité par Roger).

MAHLER et PASTERNY. — « Med. Klin. », mai 1924, t. XX, p. 337 (cité par Aubertin).

MALAMANI (V.). — Insulino-Résistance. Review of litterature. (« Gazz. d. Osp. », N° 59, p. 287-290, 20 mars 1938.)

MAINZER. — Ueber den Anteil der Hypophyse an der Genese des Diabetes Mellitus. (« Schweiz. Med. Woch. », 5 juin 1936, p. 546-549.)

— Symptômes hypophysaires dans le tableau pathologique du diabète humain. (« Schweiz. Med. Wochens. », 2 février 1935, p. 114.)

MARANON. — Hipofisis y diabetes con un estudio especial de la diabetes infantil y gravidica. (« Ann. de Med. Int. », janvier 1932, p. 45-67.)

MARANON et MORROS. — « Endocrinologie », 1929, N° 13, p. 564 (cité par Chabanier).

MAURIAC (P.). — Glycolyse et glyco-régulation sanguine. (« Nutrition », 1931, t. I, N° 1.)

— Existe-t-il des diabètes insulino-résistants ? (« Paris-Médical », 24 décembre 1932, p. 545.)

MAURIAC et AUBERTIN. — Insulino-résistance et diabète par neutralisation. (« Presse Médicale », N° 104, 28 décembre 1926, p. 1633.)

MAURIAC, BROUSTET (P.), SARIC (R.) et DE LACHAND. — Insulino-résistance et radiothérapie dans le diabète acro-

- mégalyque. (« Le Progrès Médical », N° 12, 19 mars 1938, p. 413.)
- MAY (E.). — Diabète insulino-résistant. (« Rev. Crit. Pathol. », octobre 1931.)
- MEDVEDEVA (N.) et KOLPAKOV (E.). — Sur la question du rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydro-carboné. Influence de l'hypophysectomie sur la teneur du sang en sucre chez les pigeons. (« Journ. Méd. Acad. Sc. Ukraine », 1935, t. V, p. 155.)
- MERLE (E.). — Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque et massive de l'insulino-résistance par irradiation de la région hypophysaire. (« Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris », N° 51, 21 janvier 1935, p. 35-39.)
- MESBAH (Aminollah). — Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabètes cliniques et expérimentaux. (« Thèse », Paris, 1937.)
- MITCHAEILIDES (G.). — Glycosuries infundibulo-hypophysaires. (« Thèse », Paris, 1935.)
- OLIVEIRA (J.-B. de) et SILVA. — Les nouveaux domaines de l'endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro-végétatif (le tuber cinereum : glande à sécrétion interne). (« Rev. Fr. Endocr. », N° 3, juin 1938, p. 161.)
- ORTIZ et ROTHMANN. — « Anal. Ateneo Cl. Méd. », 1931, N° 1, p. 274 (cité par Chabanier).
- OSCAR ORIAS. — Influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of Dogfish. (« Biological Bulletin », t. LXIII, 1932, p. 477.)
- PENSON (J.) et WOHL (I.). — Recherches sur l'hypoglycémie post-insulinique chez les diabétiques. (« Presse Médicale », N° 4, 1935, p. 63.)
- PEREZ-BRIAN. — Diabète hypophysaire. (« Rev. Méd. de Malaga », juillet 1930, N° 7.)

- PIERI (J.) et SARRADON. — Diabète grave insulino-résistant ; réduction notable de l'insulino-résistance par la radiothérapie hypophysaire. (« Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 2 décembre 1935, p. 1579.)
- PIJOAN (M.) et ZOLLINGER (R.). — Radiation et pituitary body ; carbohydrate metabolism following irradiation. (« Endocrinology », 21, mai 1937, p. 357-360.)
- PINHEIRO DE ANDRADE (J.). — Antéro-hypofise e equilíbrio glicémico. (« Arch. Brasil. Med. », septembre 1936.)
- POPA (G.) et FIELDING (U.). — The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. (« Lancet », 1930, p. 238.)
- A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus. (« Journ. of Anat. », t. LXV, 1930, p. 88.)
 - Hypophyseoportals vessels and their colloïd accompaniment. (« Journ. of Anat. », t. LXVII, 1933, p. 227.)
 - Studies on hypophysis and its relations. (« Acad. Romana Memoriile Sect. Stiintifice », Sér. III, t. X, Mem. 7, 1935.)
- POZZIO (Mario). — Diabète et hypophyse. (« Paris-Médical », 13 juin 1936.)
- PUTNAM. — Physiologie et pathologie de l'hypophyse. (« Klin. Wochens. », 4 juin 1932, p. 969.)
- RADOSLAV. — « Wien. Arch. f. inn. Medizin. », t. VIII, 1924.
- RATHERY. — Le diabète sucré. (Paris, 1934, p. 173.)
- Insulino-sensibilité. (« Schw. Med. Wochens. », 1936, p. 413-420.)
- RATHERY, FROMENT, DEROT et JAMET (M^{11e}). — Hypoglycémie chez un diabétique. (« Bulletin de l'Ac. de Méd. », 9 janvier 1934.)
- RATHERY (F.) et FROMENT (P.). — Insulino-résistance prolongée. Radiothérapie hypophysaire. Insulino-sensibilité et intolérance insulinique secondaire. (« Annales de Médecine », t. XLII, N° 2, juillet 1937, et « Soc. Méd. des Hôp. de Paris », N° 21, 21 juin 1937.)

- RATHERY, FROMENT et BACHMAN. — Etude d'un coma diabétique mortel insulino-résistant. (« Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 4 juin 1937.)
- RIVOIRE (R.). — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. (« Pr. Méd. », N° 75, 1934, p. 1466.)
- Hypophyse et surrénale. (« Pr. Méd. », N° 18, 1935, p. 344.)
 - Hypophyse et pancréas. (« Pr. Méd. », N° 38, 1935, p. 757.)
 - Hypophyse en parathyroïdes. (« Pr. Méd. », N° 27, 1935, p. 528.)
 - Hypophyse et glandes mammaires. (« Pr. Méd. », N° 11, 1935, p. 204.)
- RIVOIRE (R.) et POZZO di BORGO (C.-A.). — Diabète avec insulino-sensibilité maxima traité par l'insulinate de protamine. (« Soc. Méd. Hôp. Paris », 19 novembre 1937, p. 1434.)
- ROGER (H.). — Le diabète acromégalique. (« Marseille Médical », 5 janvier 1933, p. 31.)
- ROGER (H.), MATEI (Ch.), ODDO (J.). — Acromégalie avec diabète transitoire guéri par l'insuline. (« Soc. Méd. Marseille », 16 novembre 1932.)
- ROMANO (S.). — Considérations sur la roentgenothérapie hypophysaire dans le traitement du diabète sucré. (« Rassegna Inter. di Clin. e Terap. », t. XIV, N° 19, 15 octobre 1933, p. 933-941.)
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire. (« Pr. Méd. », N° 79, 30 septembre 1936, p. 1521.)
30 septembre 1936, p. 1521.) Voir aussi : Soc. de Biol., 26 février 1933 ; Soc. Biol., 25 mars 1933 ; Soc. Biologie, 1935, — Soc. Biol., 13 juin 1936, t. 119, p. 795. — « Annales de Méd. », mars 1935 et mars 1937. — « L'Encéphale », janvier 1936. — Réunion Intern. Neurol., « Revue Neurol. », N° 6, 1934. — « Bruxelles Médical », 12 janvier 1936, N° 11. — « Journ. Méd. Belges », 1935.

- SACHS et MACDONALD. — La glycémie dans les lésions hypophysaires et infundibulaires expérimentales. (« Arch. Neur. and Psch. », 1935, t. XII, p. 335.)
- SAINTON (Paul). — Les syndromes diabétiques associés aux syndromes endocriniens. (« Progrès Médical », N° 50, 1935, p. 2043.)
- SCHERECHEVSKI (N.). — Questions de corrélation dans la clinique des maladies endocrines. (Rapport pour les Journées Méd. de Paris, 26-30 juin 1937, in « Rev. Fr. Endocr. », N° 1, février 1938, p. 29.)
- SCHTEIGART (Mario). — La Hypofisis, sus funciones en la clinica. (Buenos-Aires, 1936 (Aniceto Lopea).)
- SCHULLER. — Radiologie et hypophyse. (« Wien. Klin. Wochens. », 9 octobre 1936, p. 1259.)
- SELLE (W.-A.), WESTRA (J.-J.), JOHNSON (J.-B.). — Effect of irradiation of hypofisis on experimental diabetes. (« Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. », N° 31, mai 1934, p. 949-951.)
- At Temps to reduce symptoms of experimental diabetes by irradiation of hypophysis. (« Endocrinology », N° 19, janvier-février 1935, p. 97-104.)
- SERIO. — Au sujet du diabète insulino-résistant. (« Klin. Wochens. », 24 octobre 1931, p. 1998.)
- SLOSSE (Jean). — Conceptions actuelles sur la pathogénie du diabète. (« Bruxelles Médical », N° 12, 19 janvier 1936, p. 427.)
- SMITH (E.). — La multiplicité des hormones hypophysaires. (III^{es} Journées Méd. Intern. Paris, juin 1937.)
- STEPPOUN (O.) et PETROWA (A.). — Influence sur le sucre sanguin de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse régulatrice du métabolisme. (« Revue Russe d'Endocr. », 1935, p. 478.)
- STEPPOUN (O.) et WALEDINSKA (L.). — Le rôle du système neuro-végétatif dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone et des graisses par l'hormone anté-hypophysaire. (« Revue Russe d'Endocr. », 1935, p. 486.)

- STROOMAN. — Au sujet du diabète hypophysaire. (« Schweiz. Med. Wochens. », 11 juillet 1931, p. 661.)
- SYLLABA (M. G.). — Compte rendu des Troisièmes Journées Médicales Intern. Paris, 26-30 juin 1937, in « Presse Médicale », 1937, t. II.
- TERBRÜGGEN. — « Münchener Medizinische Woch. », N° 43, 27 octobre 1933 (cité par Rivoire).
- TIBER (A.-M.). — Entwicklungsrichtung von diabetes mellitus in New-York City. (« J. Am. Med. Ass. », 1936, N° 18, p. 106 ; in « Schw. Med. Wochens. », 1936, p. 1297.)
- TRAD (F.). — Contribution à l'étude du diabète transitoire de la gravidité. (« Rev. Crit. Pathol. », octobre 1931.)
- TUTTLE (G.-H.). — The anterior pituitary and diabetes. (« Med. Times », août 1935, p. 235.)
- ULRICH (H.). — The antagonism between insulin and pituitary extract. Its demonstration in a patient with acromegalia. (« Arch. of Int. Med. », t. XLI, 1928, p. 875.)
- VINCENT (C.-L.). — Rapports entre l'hypophyse et l'hypothalamus. (Troisièmes Journées Méd. Intern. Paris, juin 1937.)
- YATER. — « Arch. Inter. Méd. », 1928, N° 41, p. 883 (cité par Chabanier.)
- YOUNG. — Experimental, permanent diabetes produced by prehypophyseal injections. (« Lancet », 19 août 1937, p. 372.)
- ZUNZ (E.). — A propos de l'intervention de l'hypophyse dans la régulation de la glycémie. (.....« Bull. Ac. Roy. Méd. Belgique », 1935, p. 430.)
- ZUNZ (E.) et LA BARRE (I.). — Action de l'hormone pancréatope d'origine antéhypophysaire sur la glycémie. (« C. R. Soc. Biol. », 1935, t. CXVIII, p. 1622, et t. CXIX, p. 1174.)
- ZYMAN (S.). — Contribution à l'étude des dysfonctionnements de l'hypophyse. (« Thèse », Strasbourg, 1937.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
L'ÉVOLUTION DES IDÉES SUR LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE FONCTIONNE- MENT ENDOCRINIEN.....	13
I. — Période hypophysaire pure.....	13
II. — Période tubérienne.....	15
III. — Synergie fonctionnelle hypophyso- tubérienne	16
IV. — Période du complexe endocrinien..	18
HYPOPHYSE ET MÉTABOLISME DES HYDRA- TES DE CARBONE.....	22
Preuves cliniques.....	23
Preuves expérimentales.....	25
Quel est le mécanisme d'action de l'hor- mone hypophysaire ?	28
Quelles sont les substances actives ?.....	29
Hormone diabétogène.....	30
La pancréato-stimuline.....	31
Hormone glycogénolytique	34
Pathogénie (physio-pathologie du diabète).	35

INSULINO-RÉSISTANCE	42
Les épreuves biologiques.....	44
Les formes cliniques de l'insulino-résistance.	47
Etiologie - Pathologie.....	53
LA RADIOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ	60
Observations	61
Mode d'action.....	100
Technique	101
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	109

IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

253, Rue Vendôme, 253

—— LYON ——

